

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-139574

(P2001-139574A)

(43)公開日 平成13年5月22日(2001.5.22)

(51)Int.Cl.⁷

C 07 D 417/06

A 61 K 31/428

31/454

31/4545

31/4709

識別記号

F I

マーク(参考)

C 07 D 417/06

A 61 K 31/428

31/454

31/4545

31/4709

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 88 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2000-296175(P2000-296175)

(71)出願人 000005245

藤沢薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(22)出願日

平成12年9月28日(2000.9.28)

(72)発明者 佐藤 良也

大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢

薬品工業株式会社内

(31)優先権主張番号 PQ 3093

(72)発明者 井谷 弘道

大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢

薬品工業株式会社内

(32)優先日 平成11年9月28日(1999.9.28)

(74)代理人 100109542

弁理士 田伏 英治

(33)優先権主張国 オーストラリア (AU)

最終頁に続く

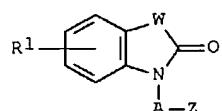
(54)【発明の名称】 ベンゾチアゾリン誘導体

(57)【要約】

【課題】新規なニューロペプチドYレセプター拮抗剤が求められていた。

【解決手段】式

【化1】



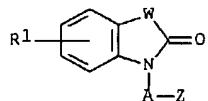
「式中、R¹は水素またはハロゲン；-W-は-S-または-O-；-A-は-(CH₂)_m-C(O)-または-(CH₂)_n-；mおよびnは、それぞれ1ないし6の整数；Zは置換されていてもよい窒素含有複素環基を意味する」で表されるベンゾチアゾリン誘導体または医薬として許容されるそれらの塩であって、ニューロペプチドYレセプター拮抗剤として有用である。

(2) 001-139574 (P 2001-歯械省)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



「式中、R¹は水素またはハロゲン；-W-は-S-または-O-；-A-は-(CH₂)_m-C(O)-または-(CH₂)_n-；mおよびnは、それぞれ1ないし6の整数；Zは置換されていてもよい窒素含有複素環基を意味する」で示される化合物またはその塩。

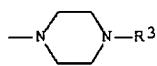
【請求項2】 Zが下記式(イ)から(ホ)で示される基、(イ)

【化2】



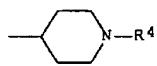
(ロ)

【化3】



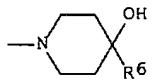
(ハ)

【化4】



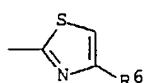
(二)

【化5】



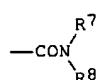
または(ホ)

【化6】



「式中、R²ないしR⁶は、水素または下記(A)ないし(H)で示される基、(A)

【化7】



「式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ下記(1)ないし(10)で示される基、但し同時に水素であることは無い、

(1) 水素；

(2) 低級アルコキシ基；

(3) 低級アルケニル基またはシアノ低級アルケニル基；

(4) 高級アルキル基またはアミノ高級アルキル基；

(5) 置換されていてもよい低級アルキル基；

(6) カルボキシ低級アルコキシ基；

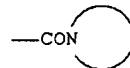
(7) 置換されたアミノ基；

(8) ヒドロイソシンノリデニルで置換されたイミノ基；

(9) 置換されていてもよい炭素環基；

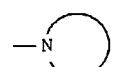
(10) 置換されていてもよい複素環基；(B)

【化8】



【式中、

【化9】



は置換されていてもよい窒素含有複素環基；

(C) アリールアミノまたはハロゲンで置換された低級アルカノイル；

(D) 置換されていてもよい低級アルキル基；

(E) アリール低級アルケニル基；

(F) アル低級アルキルアミノ基；

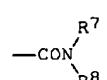
(G) 置換されていてもよいアリール；

(H) カルボキシまたは保護されたカルボキシ；を意味する」で示される請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R¹がハロゲン、Wが-S-、R²ないしR⁶が、水素または下記(A)ないし(H)で示される基、

(A)

【化10】

「式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ下記(1)ないし(11)で示される基、但し同時に水素であることは無い、

(1) 水素；

(2) 低級アルコキシ基；

(3) 低級アルケニル基またはシアノ低級アルケニル基；

(4) 高級アルキル基またはアミノ高級アルキル基；

(5) 低級アルキル基であり、該低級アルキル基は以下の1.から26.よりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい、

1. 低級アルコキシ、

2. 低級アルコキシカルボニル、

3. カルボキシ、

4. ヒドロキシ、

5. アミノ、

6. ハロゲン、

7. ハロカルボニル、

8. シアノ、

9. スルファンイルオキシ、

!(3) 001-139574 (P2001-歓) 妆香

- 10. スルファニル、
- 11. メルカブト、
- 12. 低級アルキルチオ、
- 13. 低級アルコキシまたは低級アルキルで置換されたシリル、
- 14. 低級シクロアルキル、
- 15. フェニル、
- 16. ナフチル、
- 17. ナフチルアミノ、
- 18. ベンゾ低級シクロアルキル、
- 19. ピロリジニル、
- 20. ピペリジニル、
- 21. インドリル、
- 22. モルホリニル、
- 23. イミダゾリル、
- 24. ピリジル、
- 25. ベンゾイミダゾリル、
- 26. 低級アルカノイル、

ここで上記炭素環または複素環基の各々は以下の [1] から [11] よりなる群から選択された 1 個または 2 個の適當な置換基を有していてもよい；

- [1] ハロゲン、[2] 低級アルコキシ、[3] オキソ、[4] ニトロ、[5] ヒドロキシ、[6] カルボキシ、[7] スルファモイル、[8] 低級アルキル、
- [9] ハロフェニル、[10] イミノ保護基、[11] 複素環、
- (6) カルボキシ低級アルコキシ基；
- (7) 以下の 1. ないし 5. から選ばれる置換されたアミノ基；
- 1. 低級アルキルアミノ基、
- 2. 低級アルコキシカルボニル低級アルキルアミノ基、
- 3. フェニル低級アルキルアミノ基、
- 4. 低級シクロアルキルアミノ基、または
- 5. フェニルアミノ基であり、

上記フェニル基は [1] 低級アルキル、[2] カルボキシ、[3] ハロゲン、および [4] ハロ低級アルコキシ (4-トリフルオロメトキシ)、よりなる群から選択された 1 個またはそれ以上の適當な置換基を有していてもよい、

- (8) ヒドロイソシンノリデニルで置換されたイミノ基；
- (9) フェニル基または 1,5-クラウン-5-4'-イール基であり、該フェニル基は以下の 1. から 23. よりなる群から選択された 1 個またはそれ以上の適當な置換基を有していてもよい；
- 1. 低級アルキル、
- 2. 低級アルコキシ、
- 3. ヒドロキシ、
- 4. モノ (またはジ) 低級アルキルアミノ、
- 5. ヒドロキシ低級アルキル、

- 6. 低級アルカノイル、
- 7. 低級アルコキシカルボニルアミノおよびカルボキシで置換された低級アルキル、
- 8. カルボキシ低級アルキル、
- 9. ハロ低級アルコキシ、
- 10. ハロゲン、
- 11. アミノ、
- 12. ニトロ、
- 13. ハロアルキル、
- 14. メルカブト、
- 15. カルボキシ、
- 16. シアノ、
- 17. 低級アルキルで置換されていてもよいフェノキシ、
- 18. フェニル、
- 19. シアノおよびフェニルで置換された低級アルキル、
- 20. 低級アルカノイルアミノ、
- 21. アリールスルホニルアミノ、
- 22. アダマンタニルカルバモイル、および
- 23. アミノまたはハロゲンで任意に置換されたベンゾイル、

(10) 以下の 1. から 5. から選択される炭素環基；

- 1. ナフチル基、
- 2. ベンゾ低級シクロまたは高級アルキル基、
- 3. フルオレニル基、
- 4. 低級シクロアルキル基、または
- 5. アダマンタニル基、

その各々は [1] ヒドロキシ、[2] ハロゲン、[3] 低級アルコキシ、[4] アミノ、および [5] オキソ、よりなる群から選択された 1 個または 2 個の置換基を有していてもよい；

(11) 以下の 1. から 24. から選ばれる複素環基；

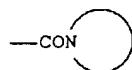
- 1. チアゾリル基、
- 2. ピラゾリル基、
- 3. イソオキサゾリル基、
- 4. ピリジル基、
- 5. ジヒドロチアゾリル基、
- 6. ピリミジニル基、
- 7. テトラゾリル基、
- 8. イミダゾリル基、
- 9. ピリダジニル基、
- 10. トリアゾリル基、
- 11. ピロリジニル基、
- 12. ピペラジニル基、
- 13. キノリル基、
- 14. イソキノリル基、
- 15. シンノリニル基、
- 16. ベンズイミダゾリル基、
- 17. ベンズオキサゾリル基、

!(4) 001-139574 (P 2001-款F 74

18. ベンゾチアゾリル基、
 19. チアジアゾリル基、
 20. ベンゾピラゾリル基、
 21. 4, 5-ジヒドロピラゾリル基、
 22. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル基、
 23. チアゾリジニル基、または
 24. インドリル基、
 その各々は、[1] カルバモイルで置換されていてもよい低級アルキル、[2] ハロゲン、[3] 低級アルコキシ、[4] ニトロ、[5] 低級アルカノイル、[6] アミノ、[7] ヒドロキシ、[8] 低級アルキルオ、[9] ハロ低級アルキル、[10] ハロゲンを有してもよいフェニル [11] 低級アルコキシカルボニル低級アルキル、[12] オキソ、[13] チオキソ、よりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい；を意味する。」、

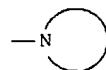
(B)

【化11】



[式中、

【化12】



は以下の1. から12. で示される窒素含有複素環基；

1. ピペリジニル基、
2. ピペラジニル基、
3. ペルヒドロチアジニル基、
4. ペルヒドロジアゼビニル基、
5. ピロリジニル基、
6. ヘプタヒドロアゼビニル基、
7. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、
8. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、
9. ジヒドロイソキノリル基、
10. 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル基、
11. 2, 3-ジヒドロインドリル基、および
12. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルボリニル基、

該複素環基は、[1] 低級アルコキシ、[2] ヒドロキシ、[3] 低級アルキル、[4] ヒドロキシ低級アルキル、[5] ハロゲン、[6] ニトロ、[7] 低級アルコキシカルボニル [8] 低級アルカノイル、[9] 低級シクロアルキル、[10] 低級アルコキシ低級アルキル（メトキシメチル）、および [11] 低級アルキルまたはハロゲンで任意に置換されたフェニル、よりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい、

(C) ナフチルアミノまたはハロゲンで置換された低級アルカノイル、(D) 以下の1. ないし6. から選ばれ

る置換されたアルキル基；

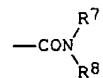
1. アミノ低級アルキルであり、該アミノは以下a)～j) の基により置換されていてもよい、
- a) 高級アルキル、
- b) 置換されていてもよいフェニルで置換された低級シクロアルキル低級アルキル、
- c) 置換されていてもよいフェニル低級アルキル、
- d) 低級アルキルで置換されていてもよい複素環基低級アルキル、
- e) 低級アルキルで置換されていてもよい複素環基およびヒドロキシで置換された低級アルキル、
- f) 低級アルコキシで置換されたベンゾ低級シクロまたは高級アルキル低級アルキル、
- g) 低級アルコキシで置換されたベンゾ低級シクロまたは高級アルキル、
- h) ハロゲンで置換されていてもよいアリール、
- i) 低級アルキルで置換されていてもよいアリールスルホニル、
- j) ヒドロキシで置換されたベンゾ低級シクロまたは高級アルキル低級アルキル、該ベンゾ低級シクロまたは高級アルキルはハロゲンまたは低級アルキルされている、
2. N-低級アルコキシカルボニル-N-（低級アルコキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキル）アミノ低級アルキル、該ベンゾ低級または高級シクロアルキルはヒドロキシで置換されていてもよい、
3. ヒドロキシおよびアリールからなる置換基で置換された低級アルキル基、
4. アロイルで置換された低級アルキル基、
5. カルボキシ低級アルキル、または保護されたカルボキシ低級アルキル、
6. 低級アルコキシベンゾ低級または高級シクロアルキルで置換されたカルバモイル低級アルキル、

(E) フェニル低級アルケニル基；
 (F) フェニル低級アルキルアミノ基；
 (G) ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニル；
 (H) カルボキシまたは保護されたカルボキシ、を意味する」示される請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 R²ないしR⁶が、水素または下記(A)ないし(H)で示される基、

(A)

【化13】



「式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ下記(1)ないし(11)で示される基、但し同時に水素であることは無い、

(1) 水素；
 (2) 低級アルコキシ基；

!(5) 001-139574 (P2001-\$"74

(3) 低級アルケニル基またはシアノ低級アルケニル基；
 (4) 高級アルキル基またはアミノ高級アルキル基；
 (5) 低級アルキル基であり、該低級アルキル基は以下の1. から26. よりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい、
 1. 低級アルコキシ、
 2. 低級アルコキシカルボニル、
 3. カルボキシ、
 4. ヒドロキシ、
 5. アミノ、
 6. ハロゲン、
 7. ハロカルボニル、
 8. シアノ、
 9. スルフォキシ、
 10. スルフォ、
 11. メルカブト、
 12. 低級アルキルチオ、
 13. 低級アルコキシまたは低級アルキルで置換されたシリル、
 14. 低級シクロアルキル、
 15. フェニル、
 16. ナフチル、
 17. ナフチルアミノ、
 18. ベンゾ低級シクロアルキル、
 19. ピロリジニル、
 20. ピペリジニル、
 21. インドリル、
 22. モルホリニル、
 23. イミダゾリル、
 24. ピリジル、
 25. ベンゾイミダゾリル、
 26. 低級アルカノイル、
 ここで上記炭素環または複素環基の各々は以下の[1]から[11]よりなる群から選択された1個または2個の適当な置換基を有していてもよい；
 [1] ハロゲン、[2] 低級アルコキシ、[3] オキソ、[4] ニトロ、[5] ヒドロキシ、[6] カルボキシ、[7] スルファモイル、[8] 低級アルキル、
 [9] ハロフェニル、[10] トリチル[11] インドリル
 (6) カルボキシ低級アルコキシ基；
 (7) 以下の1. ないし5. から選ばれる置換されたアミノ基；
 1. 低級アルキルアミノ基、
 2. 低級アルコキシカルボニル低級アルキルアミノ基、
 3. フェニル低級アルキルアミノ基、
 4. 低級シクロアルキルアミノ基、または
 5. フェニルアミノ基であり、
 該フェニル基は[1] 低級アルキル、[2] カルボキ

シ、[3] ハロゲン、および[4] ハロ低級アルコキシよりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい、
 (8) ヒドロイソシンノリデニルで置換されたイミノ基；
 (9) フェニル基または1,5-クラウン-5-4'-イールであり、該フェニル基は以下の1. から23. よりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい；
 1. 低級アルキル、
 2. 低級アルコキシ、
 3. ヒドロキシ、
 4. モノ(またはジ)低級アルキルアミノ、
 5. ヒドロキシ低級アルキル、
 6. 低級アルカノイル、
 7. 低級アルコキシカルボニルアミノおよびカルボキシで置換された低級アルキル、
 8. カルボキシ低級アルキル、
 9. ハロ低級アルコキシ、
 10. ハロゲン、
 11. アミノ、
 12. ニトロ、
 13. ハロアルキル、
 14. メルカブト、
 15. カルボキシ、
 16. シアノ、
 17. 低級アルキルで置換されていてもよいフェノキシ、
 18. フェニル、
 19. シアノおよびフェニルで置換された低級アルキル、
 20. 低級アルカノイルアミノ、
 21. フェニルスルホニルアミノ、
 22. アダマンタニルカルバモイル、および
 23. アミノまたはハロゲンで任意に置換されたベンゾイル；
 (10) 以下の1. ないし5. から選ばれる炭素環基；
 1. ナフチル基であり、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい、
 2. ベンゾ低級または高級シクロアルキル基であり、ヒドロキシまたは低級アルコキシからなる基で置換されていてもよい、
 3. オキソで置換されていてもよいフルオレニル基、またはアミノまたはオキソで置換されていてもよいアントラセニル基、
 4. 低級シクロアルキル基であり、ヒドロキシで置換されていてもよい、
 5. アダマンタニル基、
 その各々は[1] ヒドロキシ、[2] ハロゲン、[3] 低級アルコキシ、[4] アミノ、および[5] オキソよ

!(6) 001-139574 (P 2001-8紙沓)

りなる群から選択された1個または2個の置換基を有していてもよい;

(11) 以下の1.ないし24.から選ばれる複素環基;

1. チアゾリル基であり、低級アルキル、低級アルカノイル、ハロゲンおよび低級アルコキシカルボニル低級アルキルからなる置換基で置換されていてもよい、
2. ピラゾリル基であり、低級アルキル、フェニルおよびハロフェニルからなる置換基で置換されていてもよい、
3. イソオキサゾリル基であり、低級アルキルで置換されていてもよい、
4. ピリジル基であり、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノおよびハロ低級アルキルからなる置換基で置換されていてもよい、
5. ジヒドロチアゾリル基、
6. ピリミジニル基であり、ハロゲンおよびヒドロキシからなる置換基で置換されていてもよい、
7. テトラゾリル基、
8. イミダゾリル基であり、カルバモイル低級アルキルで置換されていてもよい、
9. ピリダジニル基であり、ハロゲンで置換されていてもよい、
10. トリアゾリル基、
11. ピロリジニル基、
12. ピペラジニル基であり、低級アルキルで置換されていてもよい、
13. キノリル基であり、ニトロまたはヒドロキシで置換されていてもよい、
14. イソキノリル基、
15. シンノリニル基、
16. ベンズイミダゾリル基、
17. ベンズオキサゾリル基であり、ハロゲンで置換されていてもよい、
18. ベンゾチアゾリル基であり、低級アルキルで置換されていてもよい、
19. チアジアゾリル基であり、低級アルキルで置換されていてもよい、
20. ベンゾピラゾリル基、
21. 4, 5-ジヒドロピラゾリル基であり、フェニルおよびオキソからなる置換基で置換されていてもよい、
22. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル基であり、アミノおよびオキソからなる置換基で置換されていてもよい、
23. チアゾリジニル基であり、チオキソおよびオキソからなる置換基で置換されていてもよい、または
24. インドリル基、を意味する。」、(B)

【化14】

—CON

【式中、

【化15】

—N

は以下の1.ないし12.から選ばれる複素環基;

1. ピペリジニル基であり、ヒドロキシおよびハロゲンからなる置換基で置換されていてもよい、
2. ピペラジニル基であり、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルアミノ、フェニル、ハロフェニル、および低級シクロアルキルからなる置換基で置換されていてもよい、
3. ペルヒドロチアジニル基であり、低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい、
4. ペルヒドロジアゼビニル基、
5. ピロリジニル基であり、ヒドロキシ低級アルキルおよび低級アルコキシからなる置換基で置換されていてもよい、
6. ヘプタヒドロアゼビニル基、
7. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、
8. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基であり、低級アルコキシおよびヒドロキシからなる置換基で置換されていてもよい、
9. ジヒドロイソキノリル基、
10. 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル基であり、フェニルで置換されていてもよい、
11. 2, 3-ジヒドロインドリル基であり、ニトロで置換されていてもよい、および
12. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルボリニル基であり、低級アルコキシで置換されていてもよい、
- (C) ナフチルアミノまたはハロゲンで置換された低級アルカノイル、
- (D) 以下の1.ないし6.から選ばれる置換されていてもよい低級アルキル基;
1. アミノ低級アルキルであり、該アミノは以下a)～j)の基により置換されていてもよい;
- a) 高級アルキル、
- b) 置換されていてもよいフェニルで置換された低級シクロアルキル低級アルキル、
- c) 置換(4-クロロ、メトキシ)されていてもよいフェニル低級アルキル、
- d) 低級アルキル(メチル)で置換されていてもよい複素環基低級アルキル、
- e) 低級アルキルで置換されていてもよい複素環基およびヒドロキシで置換された低級アルキル、
- f) 低級アルコキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキル、該ベンゾシクロアルキル

!(7) 001-139574 (P 2001-474

は置換されていてもよい、

- g) 低級アルコキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキル、
- h) ハロゲン(クロロ)で置換されていてもよいフェニル、
- i) 低級アルキルで置換されていてもよいフェニルスルホニルまたはナフチルスルホニル、
- j) ヒドロキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキル、該ベンゾ低級または高級シクロアルキルはハロゲンまたは低級アルキルで置換されている、

2. N-低級アルコキシカルボニル-N-(低級アルコキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキル)アミノ低級アルキル、該ベンゾ低級または高級シクロアルキルはヒドロキシで置換されていてもよい、

3. ヒドロキシおよびフェニルからなる置換基で置換された低級アルキル基、

4. フェニル低級アルカノイルで置換された低級アルキル基、

5. カルボキシ低級アルキル、または保護されたカルボキシ低級アルキル、

6. 低級アルコキシベンゾ低級または高級シクロアルキルで置換されたカルバモイル低級アルキル、

(E) フェニル低級アルケニル基、

(F) アル低級アルキルアミノ基、

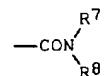
(G) ハロゲン、低級アルキル、または低級アルコキシで置換されていてもよいフェニル、

(H) カルボキシまたは保護されたカルボキシ、を意味する。」で示される請求項3記載の化合物。

【請求項5】 R²ないしR⁶が、水素または下記(A)ないし(H)で示される基、

(A)

【化16】



「式中、R⁷が水素、R⁸が下記(2)ないし(12)で示される基、

- (2) 低級アルコキシ基；
- (3) 低級アルケニル基またはシアノ低級アルケニル基；
- (4) 高級アルキル基またはアミノ高級アルキル基；
- (5) 以下から選ばれる低級アルキル基；
- ・低級アルキル基、
- ・低級アルコキシ低級アルキル基、
- ・低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、
- ・カルボキシ低級アルキル基、
- ・カルボキシおよびヒドロキシで置換された低級アルキル基、

- ・低級アルキルチオおよびカルボキシで置換された低級アルキル基、
- ・カルボキシおよびニトロフェニルで置換された低級アルキル基、
- ・モノまたはジフェニル低級アルキル基、
- ・ナフチル低級アルキル基、
- ・ニトロフェニル低級アルキル基、
- ・モノまたはジ低級アルコキシフェニル低級アルキル基、
- ・カルボキシおよびフェニルで置換された低級アルキル基、
- ・カルボキシ低級シクロアルキルで置換された低級アルキル基、
- ・モノまたはジヒドロキシ低級アルキル基、
- ・ヒドロキシおよびフェニルで置換された低級アルキル基、
- ・アミノおよびヒドロキシで置換された低級アルキル基、
- ・アミノ低級アルキル基、
- ・シアノ低級アルキル基、
- ・シアノおよびフェニルで置換された低級アルキル基、
- ・ハロ低級アルキル基、
- ・ハロカルボニルおよびフェニルで置換された低級アルキル基、
- ・スルフォキシ低級アルキル基、
- ・スルフォ低級アルキル基、
- ・メルカプト低級アルキル基、
- ・トリ低級アルコキシリル低級アルキル基、
- ・ヒドロキシおよび低級アルコキシで置換されたベンゾシクロ低級または高級シクロアルキル低級アルキル基、
- ・オキソピロリジニル低級アルキル基、
- ・ビペリジニル低級アルキル基、
- ・インドリル低級アルキル基、
- ・モルホリニル低級アルキル基、
- ・イミダゾリル低級アルキル基、
- ・トリチルイミダゾリル低級アルキル基、
- ・ビリジル低級アルキル基、
- ・低級アルキルビリジル低級アルキル基、
- ・ヒドロキシおよび低級アルキルビリジルで置換された低級アルキル基、
- ・ベンゾイミダゾリル低級アルキル基、
- ・インドリルビペリジニル低級アルキル基、
- ・スルファモイルフェニル低級アルキル基、
- ・カルボキシフェニル低級アルキル基、
- ・モノまたはジハロフェニル低級アルキル基、
- ・低級アルキルフェニル低級アルキル基、
- ・ハロフェニル低級シクロアルキル低級アルキル基、
- ・ナフチルアミノ低級アルキル基、
- ・低級アルカノイル低級アルキル基、
- (6) カルボキシ低級アルコキシ基；

(8) 001-139574 (P2001-0+番)

(7) 以下から選ばれる置換されたアミノ基;

1. 低級アルキルアミノ基、
2. 低級アルコキシカルボニル低級アルキルアミノ基、
3. フェニル低級アルキルアミノ基、
4. 低級シクロアルキルアミノ基、
5. 低級アルキルフェニル低級アルキルアミノ基、カルボキシフェニル低級アルキルアミノ基、モノまたはジハロフェニル低級アルキルアミノ基、トリハロ低級アルコキシフェニルアミノ基、

(8) ヒドロイソシンノリデニルで置換されたイミノ基;

(9) 以下から選ばれる置換されていてもよいフェニル基、

- ・フェニル基;
- ・モノまたはジ低級アルキルフェニル基;
- ・低級アルコキシフェニル基;
- ・ヒドロキシフェニル基;
- ・モノ（またはジ）低級アルキルアミノフェニル基;
- ・ヒドロキシ（低級）アルキルフェニル基;
- ・低級アルカノイルフェニル基;
- ・（低級アルコキシカルボニルアミノおよびカルボキシで置換された低級アルキル）で置換されたフェニル基;
- ・カルボキシ低級アルキルフェニル基;
- ・ハロ低級アルコキシフェニル基;
- ・ハロフェニル基;
- ・アミノフェニル基;
- ・ニトロフェニル基;
- ・ハロアルキルフェニル基;
- ・メルカプトフェニル基;
- ・カルボキシフェニル基;
- ・シアノフェニル基;
- ・低級アルキル（メチル）で置換されていてもよいフェノキシフェニル基;
- ・フェニルフェニル基;
- ・シアノおよびフェニルで置換された低級アルキルフェニル基;
- ・低級アルカノイルアミノフェニル基;
- ・フェニルスルホニルアミノフェニル;
- ・アダマンタニルカルバモイルフェニル;
- ・アミノまたはハロゲンで任意に置換されたベンゾイルフェニル基;
- ・低級アルキルおよびハロゲンで置換されたフェニル基;
- ・ハロゲンおよびハロ低級アルキルフェニル基;
- ・低級アルキルおよびヒドロキシで置換されているフェニル基;
- ・アミノおよびニトロで置換されているフェニル基;
- ・ハロゲンおよびヒドロキシで置換されているフェニル基;
- ・低級アルキルおよびヒドロキシで置換されているフェ

ニル基;

- ・ニトロおよびヒドロキシで置換されているフェニル基;
- ・アロイルおよびハロゲンで置換されているフェニル基;
- ・アロイルおよびニトロで置換されているフェニル基;
- ・アミノおよびアロイルで置換されているフェニル基;
- ・低級アルコキシおよびハロゲンで置換されているフェニル基;
- ・低級アルキルおよびニトロで置換されているフェニル基;
- ・ハロゲンおよびニトロで置換されているフェニル基;
- ・ニトロおよびハロ低級アルコキシで置換されているフェニル基;
- ・カルボキシおよびハロゲンで置換されているフェニル基;
- ・カルボキシおよびニトロで置換されているフェニル基;
- ・シアノおよびハロゲンで置換されているフェニル基;
- ・（シアノおよびフェニルで置換された低級アルキル）で置換されたフェニル;
- ・（カルボキシおよび低級アルコキシカルボニルアミノで置換された低級アルキル）で置換されたフェニル基;または
 - ・ベンゾー-15-クラウン-5-4' -イル; (10) 以下の炭素環基、
 1. ナフチル基であり、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい
 2. ベンゾシクロ低級または高級アルキル基であり、ヒドロキシまたは低級アルコキシからなる基で置換されていてもよい
 3. オキソで置換されていてもよいフルオレニル基、またはアミノまたはオキソで置換されていてもよいアントラセニル基
 4. シクロ低級アルキル基であり、ヒドロキシで置換されていてもよい
 5. アダマンタニル基、
- ・(11) 以下の複素環基、
 1. チアゾリル基であり、低級アルキル、低級アルカノイル、ハロゲンおよび低級アルコキシカルボニル低級アルキルからなる置換基で置換されていてもよい
 2. ピラゾリル基であり、低級アルキル、フェニルおよびハロフェニルからなる置換基で置換されていてもよい
 3. イソオキサゾリル基であり、低級アルキルで置換されていてもよい
 4. ピリジル基であり、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノおよびハロ低級アルキルからなる置換基で置換されていてもよい
 5. ジヒドロチアゾリル基
 6. ピリミジニル基であり、ハロゲンおよびヒドロキシ

!(9) 001-139574 (P2001-歓"毅奮

からなる置換基で置換されていてもよい

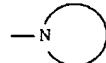
7. テトラゾリル基
8. イミダゾリル基であり、カルバモイル低級アルキルで置換されていてもよい
9. ピリダジニル基であり、ハロゲンで置換されていてもよい
10. トリアゾリル基
11. ピロリジニル基
12. ピペラジニル基であり、低級アルキルで置換されていてもよい
13. キノリル基であり、ニトロまたはヒドロキシで置換されていてもよい
14. イソキノリル基
15. シンノリニル基
16. ベンズイミダゾリル基
17. ベンズオキサゾリル基であり、ハロゲンで置換されていてもよい
18. ベンゾチアゾリル基であり、低級アルキルで置換されていてもよい
19. チニアゾリル基であり、低級アルキルで置換されていてもよい
20. ベンゾピラゾリル基
21. 4, 5-ジヒドロピラゾリル基であり、フェニルおよびオキソからなる置換基で置換されていてもよい
22. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル基であり、アミノおよびオキソからなる置換基で置換されていてもよい
23. チアゾリジニル基であり、チオキソおよびオキソからなる置換基で置換されていてもよい
24. インドリル基

を意味するか、またはR⁷およびR⁸のそれぞれが上記(2)、(5)、(9)または(11)で示される基を意味する。」、
(B)
【化17】



[式中、

【化18】



は以下の1. ないし12. から選ばれる複素環基である:

1. ピペリジニル基であり、ヒドロキシおよびハロゲンからなる置換基で置換されていてもよい
2. ピペラジニル基であり、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルアミノ、フェニル、ハロフェニル、および低級シクロアルキルからなる置換基で置換されて

いてもよい

3. ペルヒドロチアジニル基であり、低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい
4. ペルヒドロジアゼビニル基
5. ピロリジニル基であり、ヒドロキシ低級アルキルおよび低級アルコキシからなる置換基で置換されていてもよい
6. ヘプタヒドロアゼビニル基
7. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基
8. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基であり、低級アルコキシおよびヒドロキシからなる置換基で置換されていてもよい
9. ジヒドロイソキノリル基
10. 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル基であり、フェニルで置換されていてもよい
11. 2, 3-ジヒドロインドリル基であり、ニトロで置換されていてもよい
12. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルボリニル基であり、低級アルコキシで置換されていてもよい
- (C) ナフチルアミノまたはハロゲンで置換された低級アルカノイル;
- (D) 以下の1. ないし6. から選ばれる置換された低級アルキル基:

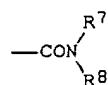
 1. 高級アルキルで置換されたアミノ低級アルキル、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル低級シクロアルキル低級アルキルで置換されたアミノ低級アルキル、ハロゲンまたは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニル低級アルキルで置換されたアミノ低級アルキル、インドリル低級アルキルアミノ低級アルキル、ヒドロキシおよび低級アルキルピリジルで置換された低級アルキルで置換されたアミノ低級アルキル、ヒドロキシで置換されていてもよい低級アルコキシベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキルで置換されたアミノ低級アルキル、低級アルコキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキルで置換されたアミノ低級アルキル、ハロゲンで置換されていてもよいフェニルで置換されたアミノ低級アルキル、低級アルキルで置換されていてもよいフェニルスルホニルまたはナフチルスルホニルで置換されたアミノ低級アルキル、ハロゲンまたは低級アルキルで置換されているヒドロキシベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキルで置換されたアミノ低級アルキル、
 2. N-(低級アルコキシカルボニル) - N-(低級アルコキシおよびヒドロキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキル) アミノ低級アルキル、
 3. ヒドロキシおよびフェニルからなる置換基で置換された低級アルキル基、
 4. アロイル(ベンゾイル)で置換された低級アルキル基、

(20) 01-139574 (P2001-0774)

5. カルボキシ低級アルキル基、または保護されたカルボキシ低級アルキル基、
 6. 低級アルコキシベンゾ低級または高級シクロアルキルで置換されたカルバモイル低級アルキル基、
 (E) フェニル低級アルケニル基、
 (F) アル低級アルキルアミノ基、
 (G) ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニル基、
 (H) カルボキシ基、または保護されたカルボキシ基、で示される請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 R²ないしR⁶が、水素または下記(A)ないし(H)で示される基、(A)

【化19】



「式中、R⁷が水素、R⁸が下記(2)ないし(12)で示される基、(2)メトキシ、(3)アリル、1-メチル-2-シアノビニル、(4)デシル、アミノオクチル、アミノデシル、アミノドデシル、(5)以下から選ばれる低級アルキル基、

- ・メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1,1-ジメチルエチル、2,2-ジメチルエチル、1,1-ジメチルプロピル、デシル
- ・メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、2,2-ジメトキシエチル
- ・メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、2-(エトキシカルボニル)エチル、エトキシカルボニルプロピル、1-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチルブチル、ビス(エトキシカルボニル)メチル
- ・カルボキシメチル、カルボキシプロピル
- ・1-カルボキシ-3-ヒドロキシプロピル
- ・1-カルボキシ-3-メチルチオプロピル
- ・1-カルボキシ-2-ニトロフェニルエチル
- ・ベンジル、2-フェニルエチル、1,2-ジフェニルエチル
- ・1-ナフチルメチル、1-(1-ナフチル)エチル
- ・4-ニトロフェニルメチル
- ・2-または3-または4-メトキシベンジル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2,4-ジメトキシベンジル
- ・2-カルボキシ-1-フェニルエチル
- ・4-カルボキシシクロヘキシルメチル
- ・2-または3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-(2-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシプロピル
- ・2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル、1,3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロピル

- ・3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル
- ・2-アミノプロピル、4-アミノブチル、2-アミノ-2-メチルプロピル)；
- ・シアノメチル
- ・1-フェニル-3-シアノプロピル
- ・プロモエチル
- ・1-クロロカルボニル-1-フェニルメチル
- ・2-スルフォキシエチル
- ・2-スルフォエチル
- ・2-メルカプトエチル
- ・3-トリメトキシシリルプロピル
- ・8-ヒドロキシ-2-メトキシベンゾシクロヘプタン-8-イルメチル、7-ヒドロキシ-2-または3-メトキシ-ベンゾシクロヘプタン-7-イルメチル
- ・3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル
- ・2-(ピペリジン-1-イル)エチル、ピペリジン-4-イルメチル
- ・2-(インドール-2-または3-イル)エチル
- ・3-(モルホリン-4-イル)プロピル
- ・3-(イミダゾール-1-イル)プロピル、イミダゾール-4-イルメチルまたはエチル
- ・1-トリチルイミダゾール-4-イルメチル
- ・ビリジルエチル
- ・2-メチルピリジン-6-イルメチル
- ・2-ヒドロキシ-2-(2-メチルピリジン-6-イル)エチル
- ・ベンゾイミダゾール-1-イルエチルまたはプロピル、ベンゾイミダゾール-2-イルメチル
- ・4-(インドール-3-イル)ピペリジン-1-イルエチル
- ・2-(4-スルファモイルフェニル)エチル、3-(4-スルファモイルフェニル)プロピル
- ・4-カルボキフェニルメチル
- ・4-クロロフェニルメチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2,4-または3,4-ジクロロフェニルメチル
- ・4-メチルベンジル
- ・1-(4-クロロフェニル)シクロブチルメチル
- ・2-(1-ナフチルアミノ)エチル
- ・ホルミルメチル
- (6) カルボキシメトキシ
- (7) 以下の1.ないし5.から選ばれる置換されたアミノ基：

 1. エチルアミノ、t-ブチルアミノ
 2. エトキシカルボニルメチルアミノ
 3. ベンジルアミノ
 4. シクロヘキシルアミノ
 5. 2-または3-または4-メチルフェニルアミノ、4-イソプロピルフェニルアミノ、4-t-ブチルフェニルアミノ；4-カルボキシフェニルアミノ；3-

(11) 01-139574 (P2001-%274

または4-ブロモフェニルアミノ、4-フルオロフェニルアミノ、2,4-ジフルオロフェニルアミノ、4-クロロフェニルアミノ；4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ；

(8) 4-ヒドロイソシンノリデニルイミノ基；

(9) 以下の置換されていてもよいフェニル基；

- ・フェニル、
- ・2-または3-または4-メチルフェニル、5-エチルフェニル、2,4-または3,4-ジメチルフェニル、4-イソプロピルフェニル
- ・2-メトキシフェニル
- ・3-または4-ヒドロキシフェニル
- ・4-ジエチルアミノフェニル
- ・4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル
- ・2-または3-アセチルフェニル
- ・2-カルボキシ-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチルフェニル
- ・3-カルボキシメチルフェニル
- ・2-または3-トリフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル
- ・3-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ヨードフェニル
- ・アミノフェニル
- ・2-または3-ニトロフェニル
- ・3,5-ジトリフルオロメチルフェニル
- ・2-または3-または4-メルカブトフェニル
- ・3-カルボキシフェニル
- ・3,4-ジシアノフェニル
- ・2-または3-または4-フェノキシフェニル、4-(4-メチルフェノキシ)フェニル
- ・フェニルフェニル
- ・4-(1-シアノ-1-フェニルメチル)フェニル
- ・3-アセチルアミノフェニル
- ・3-フェニルスルホニルアミノフェニル
- ・3-アダマンタニルカルバモイルフェニル
- ・2-または3-または4-ベンゾイルフェニル、2-(4-クロロベンゾイル)フェニル、4-(4-アミノベンゾイル)フェニル
- ・3-クロロ-4-メチルフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、4-クロロ-2-メチルフェニル、5-クロロ-2-メチルフェニル、2-フルオロ-5-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、3-ブロモ-4-メチルフェニル、4-ブロモ-3-メチルフェニル
- ・4-フルオロ-2-または3-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル
- ・2-メチル-4-ヒドロキシフェニル、4-メチル-2-ヒドロキシフェニル

- ・4-アミノ-3-ニトロフェニル
- ・2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル、5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル、4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル
- ・2-ヒドロキシ-5-エチルフェニル
- ・4-ヒドロキシ-2-ニトロフェニル、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、5-ヒドロキシ-2-ニトロフェニル、5-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル
- ・4-クロロ-2-ベンゾイルフェニル
- ・4-ニトロ-2-ベンゾイルフェニル
- ・2-アミノ-4-ベンゾイル
- ・2-メトキシ-5-クロロフェニル
- ・2-メチル-3-ニトロフェニル、3-メチル-2-ニトロフェニル、2-メチル-5-ニトロフェニル
- ・2-フルオロ-5-ニトロフェニル、4-フルオロ-2-ニトロフェニル、4-フルオロ-3-ニトロフェニル、5-クロロ-2-ニトロフェニル
- ・2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシフェニル
- ・4-フルオロ-2-カルボキシフェニル
- ・5-カルボキシ-3-ニトロフェニル
- ・3-クロロ-4-シアノフェニル
- ・4-(1-シアノ-1-フェニルメチル)フェニル
- ・2-カルボキシ-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチルフェニル
- ・ベンゾ-15-クラウン-5-4'-イル

(10) 以下の炭素環基；

1. 1-ナフチル、2-または4-または5-ヒドロキシ-1-ナフチル、4-クロロまたはブロモ-1-ナフチル、5-または8-アミノ-1-ナフチル
2. 1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、2-ヒドロキシベンゾシクロペンタン-1-イル、2-メトキシベンゾシクロヘキサン-8-イル、8-ヒドロキシ-2-メトキシベンゾシクロヘキサン-8-イル、2-メトキシベンゾシクロヘプタン-8-イル
3. 9-オキソフルオレニル、9,10-ジオキソアントラセニル、7-アミノ-9,10-ジオキソアントラセニル
4. 2-ヒドロキシシクロヘキシル
5. アダマンタニル

(11) 以下の複素環基；

1. チアゾール-2-イル、5-メチルチアゾール-2-イル、4-メチル-5-アセチルチアゾール-2-イル、5-ブロモチアゾール-2-イル、5-エトキシカルボニルメチルチアゾール-2-イル
2. ピラゾール-3-イル、5-メチルピラゾール-3-イル、5-フェニルピラゾール-3-イル、5-(4-クロロフェニル)ピラゾール-3-イル
3. 5-メチルイソオキサゾール-3-イル、5-t-

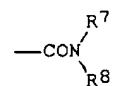
(12) 01-139574 (P 2001-即時査)

ブチルイソオキサゾール-3-イル

4. ピリジル、3-または4-または5-または6-メチルピリジン-2-イル、5-メトキシピリジン-2-イル、5-クロロピリジン-2-イル、3,5-ジクロロピリジン-2-イル、3-または5-ニトロピリジン-2-イル、3-ヒドロキシピリジン-2-イル、6-アミノピリジン-2-イル、5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル、3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル
5. 4, 5-ジヒドロチアゾリル-2-イル
6. ピリミジン-2-イル、4-クロロ-6-ヒドロキシピリミジン-2-イル
7. テトラゾリル-5-イル
8. 4-カルバモイルメチルイミダゾール-5-イル
9. 6-クロロピリダジン-3-イル
10. トリアゾール-1-イル
11. ピロリジン-1-イル
12. 4-メチルピペラジン-1-イル
13. 8-ニトロキノリン-6-イル、8-ヒドロキシキノリン-6-イル
14. イソキノリン-5-イル
15. シンノリニル
16. ベンズイミダゾリル-2-イル
17. 5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル
18. 6-メチルベンゾチアゾール-2-イル
19. 1,3,4-チアジアゾール-2-イル、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル
20. ベンゾピラゾール-5-または6-イル
21. 1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-5-オキソピラゾール-3-イル
22. 5-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 5-ジオキソピリミジン-5-イル
23. 2-チオキソ-4-オキソチアゾリジン-3-イル
24. インドール-2-イル

または

【化20】

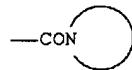


で示される基が、N-(2-ピリジル)-N-ベンジルカルバモイル、N-メチル-N-(1-ナフチルメチル)カルバモイル、N-フェニル-N-(4-メチルフェニル)カルバモイル、N-ビス(4-メチルフェニル)カルバモイル、N-(2-ピリジル)-N-(4-メトキシフェニルメチル)カルバモイル、N-メチル-N-メトキシカルバモイル、N-メチル-N-(2-フェニルエチル)カルバモイル、N-メチル-N-(2-

メトキシエチル)カルバモイル、N-ベンジル-N-(1-フェニルエチル)カルバモイル、N-メチル-N-(2-(2-ピリジル)エチル)カルバモイル、を意味する。」、

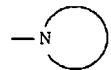
(B)

【化21】



[式中、

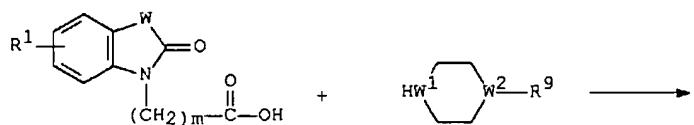
【化22】



は以下の1. ないし12. から選ばれる複素環基である；

1. 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル、4-プロモピペリジン-1-イル、3-または4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、4,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル
2. ピペラジン-1-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル、4-フェニルピペラジン-1-イル、4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル、4-シクロヘキシカルボラジン-1-イル
3. 3-エトキシカルボニルペルヒドロチアジン-4-イル
4. ペルヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル
5. 2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル、2-メトキシメチルピロリジン-1-イル
6. ヘプタヒドロアゼピン-1-イル
7. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル
8. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、6, 7-ジヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル
9. ジヒドロイソキノリル
10. 4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル
11. 2, 3-ジヒドロインドール-1-イル、6-ニトロ-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル
12. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルボリン-3-イル、6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルボリン-3-イル
- (C) 1-ナフチルアミノアセチル、プロモアセチル
- (D) 以下の1. ないし6. で示される置換された低級アルキル基；
1. $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ (CH_2)₉ CH_3 ；1-(4-クロロフェニル)シクロブチルメチルアミノメチル；2-(ベンジルアミノ)エチル、2, 4-または3, 4-ジ

(15) 01-139574 (P2001- "純音



(V)

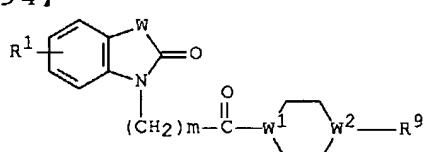
またはカルボキシ基における
その反応性誘導体またはその塩

(VI)

またはその塩

【0018】

【化34】

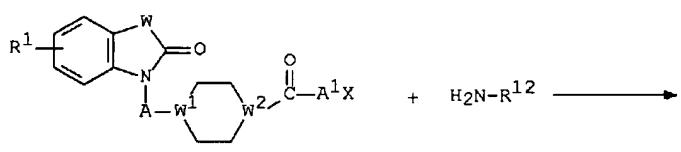


(II)

またはその塩

【0019】製造法4

【化35】



(VII)

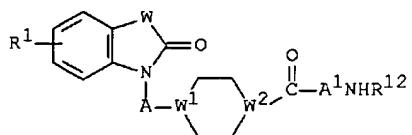
またはその塩

(VIII)

またはアミノ基における
その反応性誘導体またはその塩

【0020】

【化36】

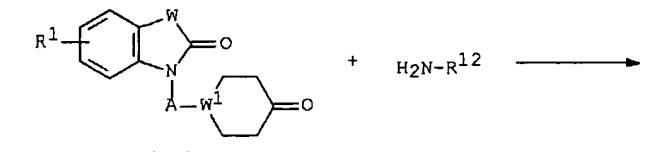


(Ic)

またはその塩

【0021】製造法5

【化37】



(IX)

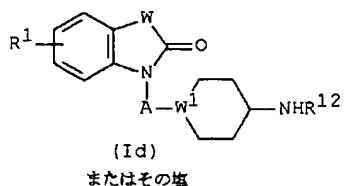
またはその塩

(VIII)

またはアミノ基における
その反応性誘導体またはその塩

【0022】

【化38】



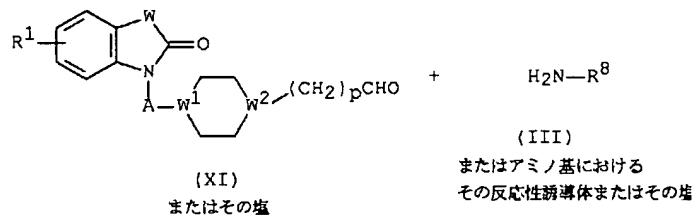
(Id)

またはその塩

【0023】製造法6

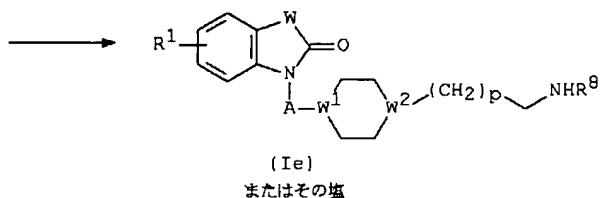
【化39】

(16) 01-139574 (P 2001- (j 74



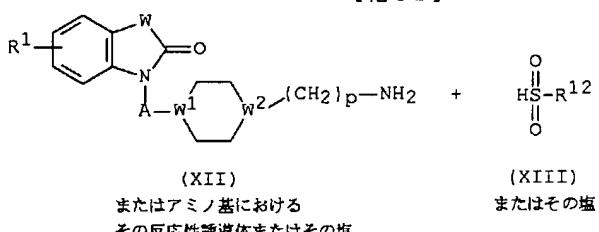
【0024】

【化40】



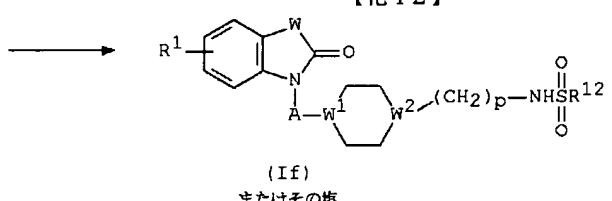
【0025】製造法7

【化41】



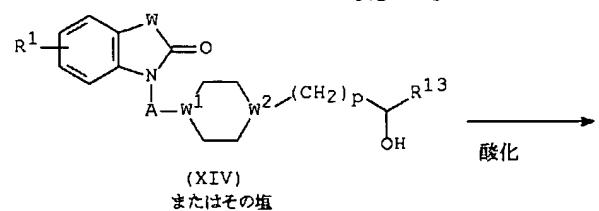
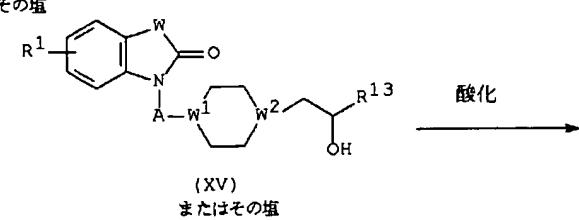
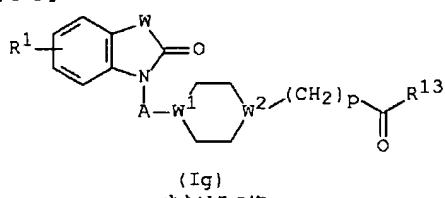
【0026】

【化42】



【0027】製造法8

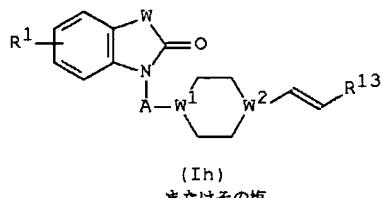
【化43】

【0028】
【化44】

(27) 01-139574 (P2001-+, 替)

【0030】

【化46】

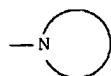


【0031】[式中、A、W、mおよびR¹はそれぞれ前記定義の通りであり、R⁸およびR⁹はそれぞれ後記義の通りであり、W¹は-N-または-CH-、W²は-CH-または-N-、pは0ないし6の整数、A¹は低級アルキレン基、Xは脱離基、R¹²およびR¹³は、それぞれ低級アルキル基、炭素環または複素環基、その各々は1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよ

い、

【0032】

【化47】

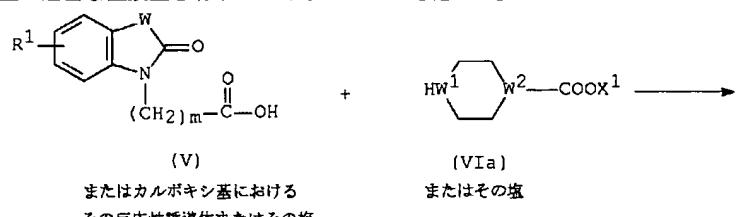


【0033】は、ヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子を有する複素環基であって、1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい、をそれぞれ意味する。】

出発化合物(I I)、(V)、(V I I)、(I X)、(X I)、(X I I)、(X I V)および(X V)は、下記の諸方法によって製造することができる。

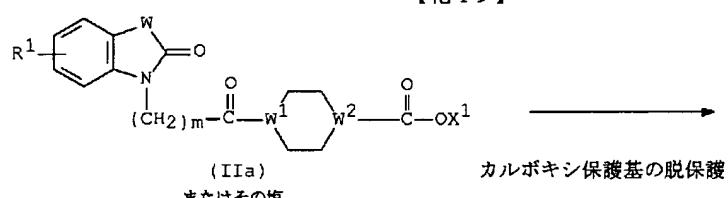
【0034】製造法A

【化48】



【0035】

【化49】

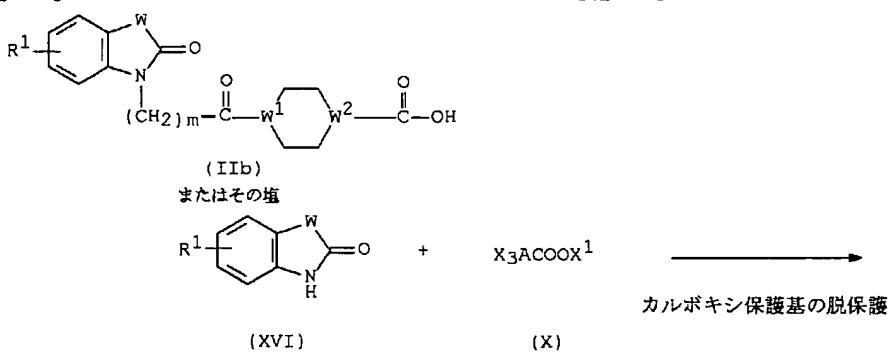


【0036】

【0037】製造法B

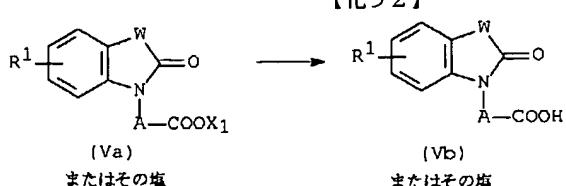
【化50】

【化51】



【0038】

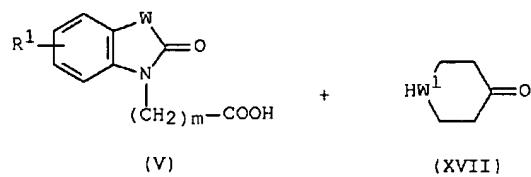
【化52】



(18) 01-139574 (P2001-74)

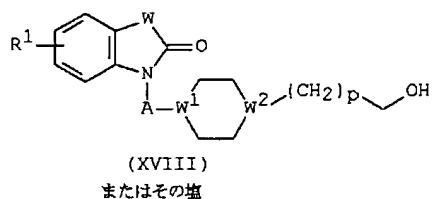
【0039】製造法C

【化53】



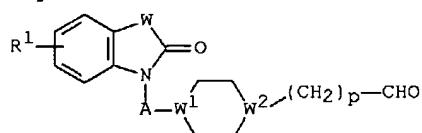
またはカルボキシ基における
その反応性誘導体またはその塩

【0040】



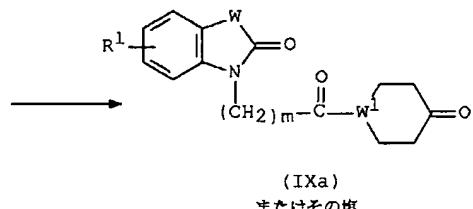
[0042]

【化5.6】



(XI)

【化54】



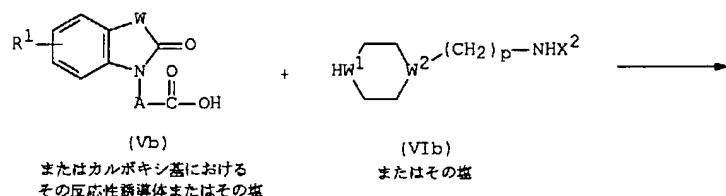
(IXa)

【0041】製造法D

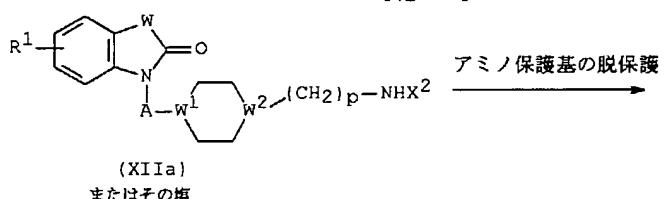
〔化55〕

【0043】製造法E

【化57】

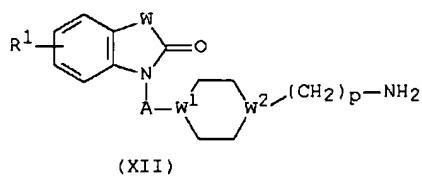


〔0044〕



〔0045〕

【化59】



またはその塩
【0046】[各式中、A、W、W¹、W²、m、p および R¹は、それぞれ前記定義の通りであり、X¹はカルボキシ保護基、X²はアミノ保護基、X³は脱離基、をそれぞれ意味する。]

目的化合物（I）の好適な医薬として許容される塩は、慣用の無毒の塩であって、金属塩、たとえばアルカリ金属塩（たとえばナトリウム塩、カリウム塩など）およびアルカリ土類金属塩（たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アンモニウム塩、有機塩基塩（たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など）、有機酸塩（たとえば酢酸塩、マレイイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩）、無機酸付加塩（たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩など）、アミノ酸（たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など）との塩など

(29) 01-139574 (P2001-\$74

を挙げることができる。

【0047】本明細書の以上および以下の記述において、本発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例および実例を次に詳細に説明する。

【0048】「低級」とは、特記ない限り、炭素原子1ないし6個を有する基を意味する。

【0049】「高級」とは、特記ない限り、炭素原子7ないし20個を有する基を意味する。

【0050】炭素環基は、飽和または不飽和の単環式または多環式脂環基または芳香基を意味し、その各々は1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい。

【0051】特に好ましいものとしては、シクロアルキルまたはシクロアルケニルなどの脂環基、またはアリール（たとえばフェニル、ナフチルなど）などの芳香基を挙げることができる。

【0052】複素環基は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を意味する。特に好ましいものとしては、たとえば、窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素單環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）など；窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の飽和複素單環基、たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニルなど；窒素原子1ないし4個を有する不飽和複合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、イングゾリル、ベンゾトリアゾリル、フタリミジルなど；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素單環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルなど（たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の飽和複素單環基、たとえばモルホリニル、シドノニルなど；酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和複合複素環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素單環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリルなど（たとえば1, 2, 3-チアジアゾリル、1,

2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど）；ジヒドロチアジニルなど；硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の飽和複素單環基、たとえばチアゾリジニルなど；硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素單環基、たとえばチエニル、ジヒドロジチエニル、ジヒドロジチオニルなど；硫黄原子1ないし2個を有する3ないし3個を有する不飽和複合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；酸素原子1個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素單環基、たとえばフリル、ピラニルなど；酸素原子1ないし2個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の飽和複素單環基、たとえばオキシラニル、オキソラニル、ジオキソラニル、テトラヒドロフランなど；酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員（より好ましくは5または6員）の不飽和複素單環基、たとえばジヒドロオキサチニルなど；酸素原子1ないし4個を有する不飽和複合複素環基、たとえばメチレンジオキシフェニル、ベンゾジオキサニルなど；硫黄原子1ないし2個を有する不飽和複合複素環基、たとえばベンゾチエニル、ベンゾジチエニルなど；酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する不飽和複合複素環基、たとえばベンゾオキサチニルなど；などの複素環基を挙げることができる。

【0053】上記の「複素環基」は、1個またはそれ以上の適当な置換基、たとえばヒドロキシ、アミノ、ニトロ、低級アルコキシ（たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ベンチルオキシ、第三級ベンチルオキシ、ヘキシルオキシなど）；オキソ；ハロゲン（たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）；ハロ（低級）アルキル（たとえばジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）；低級アルキルチオ；アミノカルボニルメチル；低級アルキル（たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、第二級ブチル、第三級ブチル、ベンチル、イソベンチル、第三級ベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、イソヘキシルなど）；アリール（たとえばフェニル、ナフチル、アントリルなど）；ハロアリール（たとえばクロロフェニル、ブロモフェニル、クロロナフチルなど）を有していてもよい。

【0054】「ハロアルキル」、「ハロ（低級）アルキル」、「ハロアリール」、「ハロフェニル」、「ハロカルボニル」および「ハロ（低級）アルコキシ」における好適な「ハロゲン」、「ハロ」およびハロ部分としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を挙げることができる。

【0055】「ヒドロキシ（低級）アルキル」、「アル（低級）アルキル」、「低級アルキルアミノ」、「カル

(20) 01-139574 (P2001-(s74)

ボキシ（低級）アルキル」、「ハロ（低級）アルキル」、「低級アルキルカルボニル」および「（低級）アルキルチオ」における好適な「低級アルキル基」および低級アルキル部分としては、炭素原子1ないし6個を有する直鎖または分枝状のもの、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、3-ペンチル、イソペンチル、第三級ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなどを挙げることができる。

【0056】好適な「高級アルキル基」としては、炭素原子7ないし20個を有する直鎖または分枝状のもの、たとえばヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどを挙げることができ、好みしいものとしては炭素原子7ないし16個を有するものを挙げることができる。

【0057】好適な「低級アルケニル基」としては、ビニル、1-（または2-）プロペニル、1-（または2-または3-）ブテニル、1-（または2-または3-または4-）ペンテニル、1-（または2-または3-または4-または5-）ヘキセニル、メチルビニル、エチルビニル、1-（または2-または3-）メチル-1-（または2-）プロペニル、1-（または2-または3-）エチル-1-（または2-）プロペニル、1-（または2-または3-）（または2-または3-または4-）メチル-1-（または2-または3-）ブテニルなどを挙げることができ、より好みしい例としては（C₂-C₄）アルケニルを挙げることができる。

【0058】「（低級）アルコキシカルボニル」、「（低級）アルコキシカルボニルアミノ」および「ハロ（低級）アルコキシ」における好適な「低級アルコキシ基」および低級アルコキシ部分としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、第三級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを挙げることができる。

【0059】「アリールオキシ」、「アル（低級）アルキル」、「アリールアミノ」、「ハロアリール」、「アラルキル」および「アリールスルホニル」における好適な「アリール基」およびアリール部分としては、フェニル、ナフチル、アントリルなどを挙げることができる。

【0060】好適な「アミノ保護基」はよく知られており、有機化学において慣用される基である。

【0061】上記の基の例としては、特に、置換されたまたは置換されたアシルまたは慣用の保護基、たとえばモノ（またはジまたはトリ）アリール（低級）アルキル（たとえばモノ（またはジまたはトリ）フェニル（低級）アルキル（たとえばベンジル、トリチル、トリフェニルメチルなど）およびアラルコキシ（低級）アルキル（たとえばベンジルオキシメチルなど）、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジルオキシメチルなどを挙げること

ができる。

【0062】好適な「アシル基」としては、カルバモイル基、脂肪族アシル基および芳香環または複素環を有するアシル基を挙げることができる。脂肪族アシル基としては、飽和または不飽和の非環式または環式のもの、たとえば低級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘptaデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイル、バレリル、イソバレリル、スクシニル、ビバロイル、チオカルバモイル、スルファモイルなど）；低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなど）；低級アルカンスルホニル（たとえばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニルなど）などを挙げることができる。

【0063】芳香環または複素環を有するアシル基としては、アレーンスルホニル（たとえばベンゼンスルホニル、トルソルなど）；アロイル（たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フタロイル、インダンカルボニルなど）；アシルオキシカルボニル（たとえばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなど）；アル（低級）アルカノイル（たとえばフェニルアセチル、フェニルプロパノイルなど）；アル（低級）アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニルなど）などを挙げることができる。

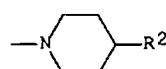
【0064】好適な「カルボキシ保護基」としては、アルキル基（たとえばメチル、エチル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、第三級ペンチル、ヘキシルなど）、アルケニル基（たとえばビニル、アリルなど）、低級アルキニル基（たとえばエチニル、プロピニルなど）、低級アルコキシ（低級）アルキル基（たとえばメトキシメチル、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、1-メトキシエチル、1-エトキシエチルなど）、低級アルキルチオ（低級）アルキル基（たとえばメチルチオメチルなど）、ハロ（低級）アルキル基（たとえば2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ヨードエチルなど）、アルカノイル（低級）アルキル基（たとえばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルなど）、低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキル基（たとえばメトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチルなど）、低級アルカンスルホニル（低級）アルキル基（たとえばメシルメチル、2-メシルエチルなど）、低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキル基（たとえばメトキシカルボ

(21) 01-139574 (P 2001-0+74)

ニルオキシメチル、メトキシカルボニルオキシエチルなど)、フタリジリデン(低級)アルキル基(たとえば(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオール-4-イル)メチルなど)、1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよいアリール(低級)アルキル基(たとえばベンジル、4-メトキシベンジル、4-ニトロベンジル、フェネチル、トリチル、ベンズヒドリル、ビス(メトキシフェニル)メチル、3,4-ジメトキシベンジル、フェネチル、トリチル、ベンズヒドリル、ビス(メトキシフェニル)メチル、3,4-ジメトキシベンジルなど)、1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよいアリール基(たとえばフェニル、トシリル、第三級ブチルフェニル、キシリル、メシチル、クメニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニルなど)などを挙げることができる。好適な「脱離基」としては、酸残基などを挙げることができ、「酸残基」の好適な例としては、ハロゲン(たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、アシリオキシ[たとえばスルホニルオキシ(たとえばフェニルスルホニルオキシ、トシリルオキシ、メシルオキシなど)、低級アルカノイルオキシ(たとえばアセチルオキシ、プロピオニルオキシなど)など]、低級アルキル(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、3-ペンチル、イソペンチル、第三級ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなど)、アリール(たとえばフェニル、ナフチル、アントラニルなど)、アル(低級)アルキル、たとえばフェニル(低級)アルキル(たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピルなど)、ジ(低級)アルキルアミノ(たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、エチルプロピルアミノ、イソプロピルメチルアミノなど)、低級アルキル(低級)アルコキシアミノ(たとえばメチルメトキシアミノ、エチルメトキシアミノ、エチルエトキシアミノなど)などを挙げることができる。

(一) 式(I)の目的化合物の好ましい例としては、以下のもの: Zが下記式(イ)から(ホ)で示される基、

(イ)
【0065】
【化60】



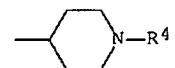
【0066】、(ロ)
【0067】
【化61】



【0068】、(ハ)

【0069】

【化62】

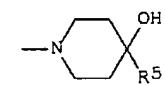


【0070】、

(ニ)

【0071】

【化63】

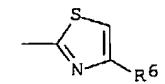


【0072】または

(ホ)

【0073】

【化64】

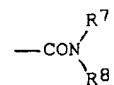
【0074】「式中、R²ないしR⁶は、水素または下記

(A)ないし(H)で示される基、

(A)

【0075】

【化65】

【0076】「式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ下記

(1)ないし(10)で示される基、但し同時に水素であることは無い、

(1)水素;

(2)低級アルコキシ基;

(3)低級アルケニル基またはシアノ低級アルケニル基;

(4)高級アルキル基またはアミノ高級アルキル基;

(5)置換されていてもよい低級アルキル基;

(6)カルボキシ低級アルコキシ基;

(7)置換されたアミノ基;

(8)ヒドロイソシンノリデニルで置換されたイミノ基;

(9)置換されていてもよい炭素環基;

(10)置換されていてもよい複素環基;

(B)

【0077】

【化66】

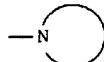
(22) 01-139574 (P2001-C) 虫



【0078】[式中、

【0079】

【化67】



【0080】は置換されていてもよい窒素含有複素環基；

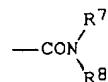
(C) アリールアミノまたはハロゲンで置換された低級アルカノイル；
 (D) 置換されていてもよい低級アルキル基；
 (E) アリール低級アルケニル基；
 (F) アル低級アルキルアミノ基；
 (G) 置換されていてもよいアリール；
 (H) カルボキシまたは保護されたカルボキシ；を意味する」で示される化合物。

(二) 式(I)の目的化合物の好ましい例としては、以下のもの：R²ないしR⁶が、水素または下記(A)ないし(H)で示される基、

(A)

【0081】

【化68】

【0082】「式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ下記

(1) ないし(11)で示される基、但し同時に水素であることは無い、

(1) 水素；
 (2) 低級アルコキシ基；
 (3) 低級アルケニル基またはシアノ低級アルケニル基；

(4) 高級アルキル基またはアミノ高級アルキル基；
 (5) 低級アルキル基であり、該低級アルキル基は以下の1. から26. よりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい、

1. 低級アルコキシ、
2. 低級アルコキシカルボニル、
3. カルボキシ、
4. ヒドロキシ、
5. アミノ、
6. ハロゲン、
7. ハロカルボニル、
8. シアノ、
9. スルファニルオキシ、
10. スルファニル、
11. メルカプト、

12. 低級アルキルチオ、
13. 低級アルコキシまたは低級アルキルで置換されたシリル、

14. 低級シクロアルキル、
15. フェニル、
16. ナフチル、
17. ナフチルアミノ、
18. ベンゾ低級シクロアルキル、
19. ピロリジニル、
20. ピペリジニル、
21. インドリル、
22. モルホリニル、
23. イミダゾリル、
24. ピリジル、
25. ベンゾイミダゾリル、
26. 低級アルカノイル、

ここで上記炭素環または複素環基の各々は以下の[1]から[11]よりなる群から選択された1個または2個の適当な置換基を有していてもよい；

[1] ハロゲン、[2] 低級アルコキシ、[3] オキソ、[4] ニトロ、[5] ヒドロキシ、[6] カルボキシ、[7] スルファモイル、[8] 低級アルキル、[9] ハロフェニル、[10] イミノ保護基、[11] 複素環、

(6) カルボキシ低級アルコキシ基；

(7) 以下の1. ないし9. から選ばれる置換されたアミノ基；

1. 低級アルキルアミノ基、
2. 低級アルコキシカルボニル低級アルキルアミノ基、
3. フェニル低級アルキルアミノ基、
4. 低級シクロアルキルアミノ基、または
5. フェニルアミノ基であり、

上記フェニル基は

[1] 低級アルキル、[2] カルボキシ、[3] ハロゲン、および[4] ハロ低級アルコキシ(4-トリフルオロメトキシ)、よりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい、

(8) ヒドロイソシンノリデニルで置換されたイミノ基；

(9) フェニル基または1,5-クラウン-5-4'-イル基であり、該フェニル基は以下の1. から23. よりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい；

1. 低級アルキル、
2. 低級アルコキシ、
3. ヒドロキシ、
4. モノ(またはジ)低級アルキルアミノ、
5. ヒドロキシ低級アルキル、
6. 低級アルカノイル、

(23) 01-139574 (P2001-歛8 香)

7. 低級アルコキシカルボニルアミノおよびカルボキシで置換された低級アルキル、
 8. カルボキシ低級アルキル、
 9. ハロ低級アルコキシ、
 10. ハロゲン、
 11. アミノ、
 12. ニトロ、
 13. ハロアルキル、
 14. メルカブト、
 15. カルボキシ、
 16. シアノ、
 17. 低級アルキルで置換されていてもよいフェノキシ、
 18. フェニル、
 19. シアノおよびフェニルで置換された低級アルキル、
 20. 低級アルカノイルアミノ、
 21. アリールスルホニルアミノ、
 22. アダマンタニルカルバモイル、および
 23. アミノまたはハロゲンで任意に置換されたベンゾイル、
 (10) 以下の1. から5. から選択される炭素環基；
 1. ナフチル基、
 2. ベンゾ低級シクロまたは高級アルキル基、
 3. フルオレニル基、
 4. 低級シクロアルキル基、または
 5. アダマンタニル基、
 その各々は
 [1] ヒドロキシ、[2] ハロゲン、[3] 低級アルコキシ、[4] アミノ、および[5] オキソ、よりなる群から選択された1個または2個の置換基を有していてもよい；
 (11) 以下の1. から24. から選ばれる複素環基；
 1. チアゾリル基、
 2. ピラゾリル基、
 3. イソオキサゾリル基、
 4. ピリジル基、
 5. ジヒドロチアゾリル基、
 6. ピリミジニル基、
 7. テトラゾリル基、
 8. イミダゾリル基、
 9. ピリダジニル基、
 10. トリアゾリル基、
 11. ピロリジニル基、
 12. ピペラジニル基、
 13. キノリル基、
 14. イソキノリル基、
 15. シンノリニル基、
 16. ベンズイミダゾリル基、
 17. ベンズオキサゾリル基、

18. ベンゾチアゾリル基、
 19. チアジアゾリル基、
 20. ベンゾピラゾリル基、
 21. 4, 5-ジヒドロピラゾリル基、
 22. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル基、
 23. チアゾリジニル基、または
 24. インドリル基、
 その各々は、[1] カルバモイルで置換されていてもよい低級アルキル、[2] ハロゲン、[3] 低級アルコキシ、[4] ニトロ、[5] 低級アルカノイル、[6] アミノ、[7] ヒドロキシ、[8] 低級アルキルチオ、[9] ハロ低級アルキル、[10] ハロゲンを有していてもよいフェニル[11] 低級アルコキシカルボニル低級アルキル、[12] オキソ、[13] チオキソ、よりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい；を意味する。」、

(B)

【0083】

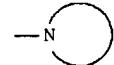
【化69】



【0084】 [式中、

【0085】

【化70】



【0086】 は以下の1. から12. で示される窒素含有複素環基；

1. ピペリジニル基、
2. ピペラジニル基、
3. ペルヒドロチアジニル基、
4. ペルヒドロジアゼピニル基、
5. ピロリジニル基、
6. ヘプタヒドロアゼピニル基、
7. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、
8. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、
9. ジヒドロイソキノリル基、
10. 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル基、
11. 2, 3-ジヒドロインドリル基、および
12. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルボリニル基、

該複素環基は、[1] 低級アルコキシ、[2] ヒドロキシ、[3] 低級アルキル、[4] ヒドロキシ低級アルキル、[5] ハロゲン、[6] ニトロ、[7] 低級アルコキシカルボニル[8] 低級アルカノイル、[9] 低級シクロアルキル、[10] 低級アルコキシ低級アルキル(メトキシメチル)、および[11] 低級アルキルまた

(24) 01-139574 (P2001-;74

はハロゲンで任意に置換されたフェニル、よりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい、

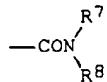
(C) ナフチルアミノまたはハロゲンで置換された低級アルカノイル、
 (D) 以下の1.ないし6.から選ばれる置換されたアルキル基；
 1. アミノ低級アルキルであり、該アミノは以下a)～j)の基により置換されていてもよい、
 a) 高級アルキル、
 b) 置換されていてもよいフェニルで置換された低級シクロアルキル低級アルキル、
 c) 置換されていてもよいフェニル低級アルキル、
 d) 低級アルキルで置換されていてもよい複素環基低級アルキル、
 e) 低級アルキルで置換されていてもよい複素環基およびヒドロキシで置換された低級アルキル、
 f) 低級アルコキシで置換されたベンゾ低級シクロまたは高級アルキル低級アルキル、
 g) 低級アルコキシで置換されたベンゾ低級シクロまたは高級アルキル、
 h) ハロゲンで置換されていてもよいアリール、
 i) 低級アルキルで置換されていてもよいアリールスルホニル、
 j) ヒドロキシで置換されたベンゾ低級シクロまたは高級アルキル低級アルキル、該ベンゾ低級シクロまたは高級アルキルはハロゲンまたは低級アルキルされている、
 2. N-低級アルコキシカルボニル-N- (低級アルコキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキル) アミノ低級アルキル、該ベンゾ低級または高級シクロアルキルはヒドロキシで置換されていてもよい、
 3. ヒドロキシおよびアリールからなる置換基で置換された低級アルキル基、
 4. アロイルで置換された低級アルキル基、
 5. カルボキシ低級アルキル、または保護されたカルボキシ低級アルキル、
 6. 低級アルコキシベンゾ低級または高級シクロアルキルで置換されたカルバモイル低級アルキル、
 (E) フェニル低級アルケニル基；
 (F) フェニル低級アルキルアミノ基；
 (G) ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニル；
 (H) カルボキシまたは保護されたカルボキシ、を意味する」で示される化合物。

(三) 式(I)の目的化合物の好ましい例としては、以下のもの：R²ないしR⁶が、水素または下記(A)ないし(H)で示される基、

(A)

【0087】

【化71】



【0088】「式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ下記

(1) ないし(11)で示される基、但し同時に水素であることは無い、
 (1) 水素；
 (2) 低級アルコキシ基；
 (3) 低級アルケニル基またはシアノ低級アルケニル基；
 (4) 高級アルキル基またはアミノ高級アルキル基；
 (5) 低級アルキル基であり、該低級アルキル基は以下の1.から26.よりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい、
 1. 低級アルコキシ、
 2. 低級アルコキシカルボニル、
 3. カルボキシ、
 4. ヒドロキシ、
 5. アミノ、
 6. ハロゲン、
 7. ハロカルボニル、
 8. シアノ、
 9. スルフォキシ、
 10. スルフォ、
 11. メルカブト、
 12. 低級アルキルチオ、
 13. 低級アルコキシまたは低級アルキルで置換されたシリル、
 14. 低級シクロアルキル、
 15. フェニル、
 16. ナフチル、
 17. ナフチルアミノ、
 18. ベンゾ低級シクロアルキル、
 19. ピロリジニル、
 20. ピペリジニル、
 21. インドリル、
 22. モルホリニル、
 23. イミダゾリル、
 24. ピリジル、
 25. ベンゾイミダゾリル、
 26. 低級アルカノイル、
 ここで上記炭素環または複素環基の各々は以下の[1]から[11]よりなる群から選択された1個または2個の適当な置換基を有していてもよい；
 [1] ハロゲン、[2] 低級アルコキシ、[3] オキソ、[4] ニトロ、[5] ヒドロキシ、[6] カルボキシ、[7] スルファモイル、[8] 低級アルキル、
 [9] ハロフェニル、[10] トリチル
 [11] インドリル

(25) 01-139574 (P2001-74)

(6) カルボキシ低級アルコキシ基；
 (7) 以下の1. ないし5. から選ばれる置換されたアミノ基；
 1. 低級アルキルアミノ基、
 2. 低級アルコキシカルボニル低級アルキルアミノ基、
 3. フェニル低級アルキルアミノ基、
 4. 低級シクロアルキルアミノ基、または
 5. フェニルアミノ基であり、
 該フェニル基は[1]低級アルキル、[2]カルボキシ、[3]ハロゲン、および[4]ハロ低級アルコキシよりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい
 (8) ヒドロイソシンノリデニルで置換されたイミノ基；
 (9) フェニル基または1,5-クラウン-5-4'-一イールであり、該フェニル基は以下の1. から23. よりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい；
 1. 低級アルキル、
 2. 低級アルコキシ、
 3. ヒドロキシ、
 4. モノ(またはジ)低級アルキルアミノ、
 5. ヒドロキシ低級アルキル、
 6. 低級アルカノイル、
 7. 低級アルコキシカルボニルアミノおよびカルボキシで置換された低級アルキル、
 8. カルボキシ低級アルキル、
 9. ハロ低級アルコキシ、
 10. ハロゲン、
 11. アミノ、
 12. ニトロ、
 13. ハロアルキル、
 14. メルカプト、
 15. カルボキシ、
 16. シアノ、
 17. 低級アルキルで置換されていてもよいフェノキシ、
 18. フェニル、
 19. シアノおよびフェニルで置換された低級アルキル、
 20. 低級アルカノイルアミノ、
 21. フェニルスルホニルアミノ、
 22. アダマンタニルカルバモイル、および
 23. アミノまたはハロゲンで任意に置換されたベンゾイル；
 (10) 以下の1. ないし5. から選ばれる炭素環基；
 1. ナフチル基であり、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい、
 2. ベンゾ低級または高級シクロアルキル基であり、

ヒドロキシまたは低級アルコキシからなる基で置換されてもよい、
 3. オキソで置換されていてもよいフルオレニル基、またはアミノまたはオキソで置換されていてもよいアントラセニル基、
 4. 低級シクロアルキル基であり、ヒドロキシで置換されてもよい、
 5. アダマンタニル基、
 その各々は
 [1]ヒドロキシ、[2]ハロゲン、[3]低級アルコキシ、[4]アミノ、および[5]オキソよりなる群から選択された1個または2個の置換基を有していてもよい；
 (11) 以下の1. ないし24. から選ばれる複素環基；
 1. チアゾリル基であり、低級アルキル、低級アルカノイル、ハロゲンおよび低級アルコキシカルボニル低級アルキルからなる置換基で置換されていてもよい、
 2. ピラゾリル基であり、低級アルキル、フェニルおよびハロフェニルからなる置換基で置換されていてもよい、
 3. イソオキサゾリル基であり、低級アルキルで置換されてもよい、
 4. ピリジル基であり、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノおよびハロ低級アルキルからなる置換基で置換されていてもよい、
 5. ジヒドロチアゾリル基、
 6. ピリミジニル基であり、ハロゲンおよびヒドロキシからなる置換基で置換されていてもよい、
 7. テトラゾリル基、
 8. イミダゾリル基であり、カルバモイル低級アルキルで置換されていてもよい、
 9. ピリダジニル基であり、ハロゲンで置換されていてもよい、
 10. トリアゾリル基、
 11. ピロリジニル基、
 12. ピペラジニル基であり、低級アルキルで置換されてもよい、
 13. キノリル基であり、ニトロまたはヒドロキシで置換されてもよい、
 14. イソキノリル基、
 15. シンノリニル基、
 16. ベンズイミダゾリル基、
 17. ベンズオキサゾリル基であり、ハロゲンで置換されてもよい、
 18. ベンゾチアゾリル基であり、低級アルキルで置換されてもよい、
 19. チアジアゾリル基であり、低級アルキルで置換されてもよい、
 20. ベンゾピラゾリル基、

(26) 01-139574 (P2001-0垂沓)

21. 4, 5-ジヒドロピラゾリル基であり、フェニルおよびオキソからなる置換基で置換されていてもよい、

22. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル基であり、アミノおよびオキソからなる置換基で置換されていてもよい、

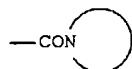
23. チアゾリジニル基であり、チオキソおよびオキソからなる置換基で置換されていてもよい、または

24. インドリル基、を意味する。」、

(B)

【0089】

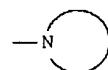
【化72】



【0090】 [式中、

【0091】

【化73】



【0092】は以下の1. ないし12. から選ばれる複素環基；

1. ピペリジニル基であり、ヒドロキシおよびハロゲンからなる置換基で置換されていてもよい、

2. ピペラジニル基であり、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルアミノ、フェニル、ハロフェニル、および低級シクロアルキルからなる置換基で置換されていてもよい、

3. ペルヒドロチアジニル基であり、低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい、

4. ペルヒドロジアゼピニル基、

5. ピロリジニル基であり、ヒドロキシ低級アルキルおよび低級アルコキシからなる置換基で置換されていてもよい、

6. ヘアヒドロアゼピニル基、

7. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、

8. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基であり、低級アルコキシおよびヒドロキシからなる置換基で置換されていてもよい、

9. ジヒドロイソキノリル基、

10. 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル基であり、フェニルで置換されていてもよい、

11. 2, 3-ジヒドロインドリル基であり、ニトロで置換されていてもよい、および

12. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルボリニル基であり、低級アルコキシで置換されていてもよい、

(C) ナフチルアミノまたはハロゲンで置換された低級アルカノイル、

(D) 以下の1. ないし6. から選ばれる置換されてい

てもよい低級アルキル基；

1. アミノ低級アルキルであり、該アミノは以下a) ~j) の基により置換されていてもよい；

a) 高級アルキル、

b) 置換されていてもよいフェニルで置換された低級シクロアルキル低級アルキル、

c) 置換（クロロ、メトキシ等）されていてもよいフェニル低級アルキル、

d) 低級アルキル（メチル等）で置換されていてもよい複素環基低級アルキル、

e) 低級アルキルで置換されていてもよい複素環基およびヒドロキシで置換された低級アルキル、

f) 低級アルコキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキル、該ベンゾシクロアルキルは置換されていてもよい、

g) 低級アルコキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキル、

h) ハロゲン（クロロ等）で置換されていてもよいフェニル、

i) 低級アルキルで置換されていてもよいフェニルスルホニルまたはナフチルスルホニル、

j) ヒドロキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキル、該ベンゾ低級または高級シクロアルキルはハロゲンまたは低級アルキルで置換されている、

2. N-低級アルコキシカルボニル-N-（低級アルコキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキル）アミノ低級アルキル、該ベンゾ低級または高級シクロアルキルはヒドロキシで置換されていてもよい、

3. ヒドロキシおよびフェニルからなる置換基で置換された低級アルキル基、

4. フェニル低級アルカノイルで置換された低級アルキル基、

5. カルボキシ低級アルキル、または保護されたカルボキシ低級アルキル、

6. 低級アルコキシベンゾ低級または高級シクロアルキルで置換されたカルバモイル低級アルキル、

(E) フェニル低級アルケニル基、

(F) アル低級アルキルアミノ基、

(G) ハロゲン、低級アルキル、または低級アルコキシで置換されていてもよいフェニル、

(H) カルボキシまたは保護されたカルボキシ、を意味する。」で示される化合物。

(四) 式(I)の目的化合物の好ましい例としては、以下のもの：

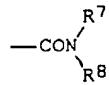
R¹がハロゲン、Wが-S-、R²ないしR⁶が、水素または下記(A)ないし(H)で示される基、

(A)

【0093】

(27) 01-139574 (P2001-e174)

【化74】



【0094】「式中、R⁷が水素、R⁸が下記(2)ないし(12)で示される基、

- (2) 低級アルコキシ基；(メトキシ等)
- (3) 低級アルケニル基またはシアノ低級アルケニル基；(アリル、1-メチル-2-シアノビニル等)、
- (4) 高級アルキル基またはアミノ高級アルキル基；(デシル、アミノオクチル、アミノデシル、アミノドデシル等)
- (5) 低級または高級アルキル基 (メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1,1-ジメチルエチル、2,2-ジメチルエチル、1,1-ジメチルプロピル、デシル等)；低級アルコキシ低級アルキル基 (メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、2,2-ジメトキシエチル等)；低級アルコキシカルボニル低級アルキル基 (メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、2-(エトキシカルボニル)エチル、エトキシカルボニルプロピル、1-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチルブチル、ビス(エトキシカルボニル)メチル等)；カルボキシ低級アルキル基 (カルボキシメチル、カルボキシプロピル等)；カルボキシおよびヒドロキシで置換された低級アルキル基 (1-カルボキシ-3-ヒドロキシプロピル等)；低級アルキルチオおよびカルボキシで置換された低級アルキル基 (1-カルボキシ-3-メチルチオプロピル等)；カルボキシおよびニトロフェニルで置換された低級アルキル基 (1-カルボキシ-2-ニトロフェニルエチル等)；モノまたはジフェニル低級アルキル基 (ベンジル、2-フェニルエチル、1,2-ジフェニルエチル等)；ナフチル低級アルキル基 (1-ナフチルメチル、1-(1-ナフチル)エチル等)；ニトロフェニル低級アルキル基 (4-ニトロフェニルメチル等)；モノまたはジ低級アルコキシフェニル低級アルキル基 (2-または3-または4-メトキシベンジル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2,4-ジメトキシベンジル等)；カルボキシおよびフェニルで置換された低級アルキル基 (2-カルボキシ-1-フェニルエチル等)；カルボキシ低級シクロアルキルで置換された低級アルキル基 (4-カルボキシシクロヘキシルメチル等)；モノまたはジヒドロキシ低級アルキル基 (2-または3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-(2-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシプロピル等)；ヒドロキシおよびフェニルで置換された低級アルキル基 (2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル、1,3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロピ

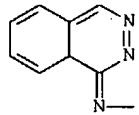
ル等)；アミノおよびヒドロキシで置換された低級アルキル基 (3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル等)；アミノ低級アルキル基 (2-アミノプロピル、4-アミノブチル、2-アミノ-2-メチルプロピル等)；シアノ低級アルキル基 (シアノメチル等)；シアノおよびフェニルで置換された低級アルキル基 (1-フェニル-3-シアノプロピル等)；ハロ低級アルキル基 (ブロモエチル等)；ハロカルボニルおよびフェニルで置換された低級アルキル基 (1-クロロカルボニル-1-フェニルメチル等)；スルフォキシ低級アルキル基 (2-スルフォキシエチル (-CH₂CH₂-O-SO₃H) 等)；スルフォ低級アルキル基 (2-スルフォエチル (-CH₂CH₂-SO₃H) 等)；メルカプト低級アルキル基 (2-メルカプトエチル等)；トリ低級アルコキシシリル低級アルキル基 (3-トリメトキシシリルプロピル等)；ヒドロキシおよび低級アルコキシで置換されたベンゾシクロ低級または高級シクロアルキル低級アルキル基 (8-ヒドロキシ-2-メトキシベンゾシクロヘプタン-8-イルメチル、7-ヒドロキシ-2-または3-メトキシベンゾシクロヘプタン-7-イルメチル等)；オキソビロリジニル低級アルキル基 (3-(2-オキソビロリジン-1-イル)プロピル) 等；ピペリジニル低級アルキル基 (2-(ピペリジン-1-イル)エチル、ピペリジン-4-イルメチル等)；インドリル低級アルキル基 (2-(インドール-2-または3-イル)エチル等)；モルホリニル低級アルキル基 (3-(モルホリン-4-イル)プロピル等)；イミダゾリル低級アルキル基 (3-(イミダゾール-1-イル)プロピル、イミダゾール-4-イルメチルまたはエチル等)；トリチルイミダゾリル低級アルキル基 (1-トリチルイミダゾール-4-イルメチル等)；ピリジル低級アルキル基 (ピリジルエチル等)；低級アルキルピリジル低級アルキル基 (2-メチルピリジン-6-イルメチル等)；ヒドロキシおよび低級アルキルピリジルで置換された低級アルキル基 (2-ヒドロキシ-2-(2-メチルピリジン-6-イル)エチル等)；ベンゾイミダゾリル低級アルキル基 (ベンゾイミダゾール-1-イルエチルまたはプロピル、ベンゾイミダゾール-2-イルメチル等)；インドリルピペリジニル低級アルキル基 (4-(インドール-3-イル)ピペリジン-1-イルエチル等)；スルファモイルフェニル低級アルキル基 (2-(4-スルファモイルフェニル)エチル、3-(4-スルファモイルフェニル)プロピル等)；カルボキシフェニル低級アルキル基 (4-カルボキフェニルメチル等)；モノまたはジハロフェニル低級アルキル基 (4-クロロフェニルメチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2,4-または3,4-ジクロロフェニルメチル等)；低級アルキルフェニル低級アルキル基 (4-メチルベンジル等)；ハロフェニル低級シクロアルキル低級アルキル基 (1-(4-クロロフェニル)シクロ

(28) 01-139574 (P2001- 香)

ブチルメチル等) ; ナフチルアミノ低級アルキル基 (2- (1-ナフチルアミノ) エチル等) ; 低級アルカノイル低級アルキル基 (ホルミルメチル等) ;
 (6) カルボキシ低級アルコキシ基; (カルボキシメトキシ等)
 (7) 以下から選ばれる置換されたアミノ基、
 1. 低級アルキルアミノ基 (エチルアミノ、t-ブチルアミノ等)、
 2. 低級アルコキシカルボニル低級アルキルアミノ基 (エトキシカルボニルメチルアミノ等)、
 3. フェニル低級アルキルアミノ基 (ベンジルアミノ等)、
 4. 低級シクロアルキルアミノ基 (シクロヘキシルアミノ等)、
 5. 低級アルキルフェニル低級アルキルアミノ基 (2-または-3-または-4-メチルフェニルアミノ、4-イソプロピルフェニルアミノ、4-t-ブチルフェニルアミノ等)、カルボキシフェニル低級アルキルアミノ基 (4-カルボキシフェニルアミノ等)、モノまたはジハロフェニル低級アルキルアミノ基 (3-または4-ブロモフェニルアミノ、4-フルオロフェニルアミノ、2,4-ジフルオロフェニルアミノ、4-クロロフェニルアミノ等)、トリハロ低級アルコキシフェニルアミノ基 (4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ等) ;
 (8) ヒドロイソシンノリデニル ((4-ヒドロイソシンノリデニル) ;

【0095】

【化75】



【0096】、等) で置換されたイミノ基; (4-ヒドロイソシンノリデニルイミノ等)

(9) 以下から選ばれる置換されていてもよいフェニル基、

- ・ フェニル基、
- ・ モノまたはジ低級アルキルフェニル基 (2-または3-または4-メチルフェニル、5-エチルフェニル、2, 4-または3, 4-ジメチルフェニル、4-イソプロピルフェニル等)、
- ・ 低級アルコキシフェニル基 (2-メトキシフェニル等)、
- ・ ヒドロキシフェニル基 (3-または4-ヒドロキシフェニル等)、
- ・ モノ (またはジ) 低級アルキルアミノフェニル基 (4-ジエチルアミノフェニル等)、
- ・ ヒドロキシ (低級) アルキルフェニル基 (4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル等)、
- ・ 低級アルカノイルフェニル基 (2-または3-アセ

チルフェニル等)、

- ・ (低級アルコキシカルボニルアミノおよびカルボキシで置換された低級アルキル) で置換されたフェニル基 (2-カルボキシ-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ) エチルフェニル等)、
- ・ カルボキシ低級アルキルフェニル基 (3-カルボキシメチルフェニル等)、・ ハロ低級アルコキシフェニル基 (2-または3-トリフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル等)、
- ・ ハロフェニル基 (3-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ヨードフェニル等)、
- ・ アミノフェニル基、
- ・ ニトロフェニル基 (2-または3-ニトロフェニル等)、
- ・ ハロアルキルフェニル基 (3,5-ジトリフルオロメチルフェニル等)、
- ・ メルカブトフェニル基 (2-または3-または4-メルカブトフェニル等)、
- ・ カルボキシフェニル基 (3-カルボキシフェニル等)、
- ・ シアノフェニル基 (3,4-ジシアノフェニル等)、
- ・ 低級アルキル (メチル) で置換されていてもよいフェノキシフェニル基 (2-または3-または4-フェノキシフェニル、4-(4-メチルフェノキシ)フェニル等)、
- ・ フェニルフェニル基、
- ・ シアノおよびフェニルで置換された低級アルキルフェニル基 (4-(1-シアノ-1-フェニルメチル)フェニル等)、
- ・ 低級アルカノイルアミノフェニル (3-アセチルアミノフェニル等)、
- ・ フェニルスルホニルアミノフェニル (3-フェニルスルホニルアミノフェニル等)、
- ・ アダマンタニルカルバモイルフェニル (3-アダマンタニルカルバモイルフェニル等)、
- ・ アミノまたはハロゲンで任意に置換されたベンゾイルフェニル基 (2-または3-または4-ベンゾイルフェニル、2-(4-クロロベンゾイル)フェニル、4-(4-アミノベンゾイル)フェニル等)、
- ・ 低級アルキルおよびハロゲンで置換されたフェニル基 (3-クロロ-4-メチルフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、4-クロロ-2-メチルフェニル、5-クロロ-2-メチルフェニル、2-フルオロ-5-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、3-ブロモ-4-メチルフェニル、4-ブロモ-3-メチルフェニル等)、
- ・ ハロゲンおよびハロ低級アルキルフェニル基 (4-フルオロ-2-または3-トリフルオロメチルフェニ

(29) 01-139574 (P2001-74)

ル、4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル等)、
 · 低級アルキルおよびヒドロキシで置換されているフェニル基(2-メチル-4-ヒドロキシフェニル、4-メチル-2-ヒドロキシフェニル等)、
 · アミノおよびニトロで置換されているフェニル基(4-アミノ-3-ニトロフェニル等)、
 · ハロゲンおよびヒドロキシで置換されているフェニル基(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル、5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル、4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル等)、
 · 低級アルキルおよびヒドロキシで置換されているフェニル基(2-ヒドロキシ-5-エチルフェニル等)、
 · ニトロおよびヒドロキシで置換されているフェニル基(4-ヒドロキシ-2-ニトロフェニル、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、5-ヒドロキシ-2-ニトロフェニル、5-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル等)、
 · アロイルおよびハロゲンで置換されているフェニル基(4-クロロ-2-ベンゾイルフェニル等)、
 · アロイルおよびニトロで置換されているフェニル基(4-ニトロ-2-ベンゾイルフェニル等)、
 · アミノおよびアロイルで置換されているフェニル基(2-アミノ-4-ベンゾイル等)、
 · 低級アルコキシおよびハロゲンで置換されているフェニル基(2-メトキシ-5-クロロフェニル等)、
 · 低級アルキルおよびニトロで置換されているフェニル基(2-メチル-3-ニトロフェニル、3-メチル-2-ニトロフェニル、2-メチル-5-ニトロフェニル等)、
 · ハロゲンおよびニトロで置換されているフェニル基(2-フルオロ-5-ニトロフェニル、4-フルオロ-2-ニトロフェニル、4-フルオロ-3-ニトロフェニル、5-クロロ-2-ニトロフェニル等)、
 · ニトロおよびハロ低級アルコキシで置換されているフェニル基(2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシフェニル等)、
 · カルボキシおよびハロゲンで置換されているフェニル基(4-フルオロ-2-カルボキシフェニル等)、
 · カルボキシおよびニトロで置換されているフェニル基(5-カルボキシ-3-ニトロフェニル等)、
 · シアノおよびハロゲンで置換されているフェニル基(3-クロロ-4-シアノフェニル等)、
 · (シアノおよびフェニルで置換された低級アルキル)で置換されたフェニル(4-(1-シアノ-1-フェニルメチル)フェニル、等)
 · (カルボキシおよび低級アルコキシカルボニルアミノで置換された低級アルキル)で置換されたフェニル基

(2-カルボキシ-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチルフェニル等)、
 または
 · ベンゾー-1-5-クラウン-5-4'-イル(ベンゾー-1-5-クラウン-5-4'-イル)、
 (10)以下の炭素環基、
 1. ナフチル基であり、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい(1-ナフチル、2-または4-または5-ヒドロキシ-1-ナフチル、4-クロロまたはプロモ-1-ナフチル、5-または8-アミノ-1-ナフチル等)、
 2. ベンゾシクロ低級または高級アルキル基であり、ヒドロキシまたは低級アルコキシからなる基で置換されていてもよい(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、2-ヒドロキシベンゾシクロペンタシクロヘキサン-8-イル、8-ヒドロキシ-2-メトキシベンゾシクロヘキサン-8-イル、2-メトキシベンゾシクロヘプタン-8-イル等)、
 3. フルオレニル基であり、オキソで置換されていてもよい(9-オキソ-フルオレニル等)またはアントラセニル基であり、アミノまたはオキソで置換されていてもよい(9, 10-ジオキソアントラセニル、7-アミノ-9, 10-ジオキソアントラセニル等)、
 4. シクロ低級アルキル基であり、ヒドロキシで置換されていてもよい(2-ヒドロキシシクロヘキシル等)、
 5. アダマンタニル基、
 (11)以下の複素環基、
 1. チアゾリル基であり、低級アルキル、低級アルカノイル、ハロゲンおよび低級アルコキシカルボニル低級アルキルからなる置換基で置換されていてもよい(チアゾール-2-イル、5-メチルチアゾール-2-イル、4-メチル-5-アセチルチアゾール-2-イル、5-ブロモチアゾール-2-イル、5-エトキシカルボニルメチルチアゾール-2-イル等)、
 2. ピラゾリル基であり、低級アルキル、フェニルおよびハロフェニルからなる置換基で置換されていてもよい(ピラゾール-3-イル、5-メチルピラゾール-3-イル、5-フェニルピラゾール-3-イル、5-(4-クロロフェニル)ピラゾール-3-イル等)、
 3. イソオキサゾリル基であり、低級アルキルで置換されていてもよい(5-メチルイソオキサゾール-3-イル、5-t-ブチルイソオキサゾール-3-イル等)、
 4. ピリジル基であり、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノおよびハロ低級アルキルからなる置換基で置換されていてもよい(ピリジル、3-または4-または5-または6-メチルピリジン-2-イル、5-メトキシピリジン-2-イル、5-クロロピリジン-2-イル、3, 5-ジクロロピリジン-2-イル、3-または5-ニトロピリジン-

(01) 01-139574 (P2001-1複合)

2-イル、3-ヒドロキシピリジン-2-イル、6-アミノピリジン-2-イル、5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル、3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル、2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル等)、
 5. ジヒドロチアゾリル基 (4, 5-ジヒドロチアゾリル-2-イル等)、
 6. ピリミジニル基であり、ハロゲンおよびヒドロキシからなる置換基で置換されていてもよい (ピリミジン-2-イル、4-クロロ-6-ヒドロキシピリミジン-2-イル等)、
 7. テトラゾリル基 (テトラゾリル-5-イル等)、
 8. イミダゾリル基であり、カルバモイル低級アルキルで置換されていてもよい (4-カルバモイルメチルイミダゾール-5-イル等)、
 9. ピリダジニル基であり、ハロゲンで置換されていてもよい (6-クロロピリダジン-3-イル等)、
 10. トリアゾリル基 (トリアゾール-1-イル等)、
 11. ピロリジニル基 (ピロリジン-1-イル等)、
 12. ピペラジニル基であり、低級アルキルで置換されていてもよい (4-メチルピペラジン-1-イル等)、
 13. キノリル基であり、ニトロまたはヒドロキシで置換されていてもよい (8-ニトロキノリン-6-イル、8-ヒドロキシキノリン-6-イル等)、
 14. イソキノリル基 (イソキノリン-5-イル等)、
 15. シンノリニル基、
 16. ベンズイミダゾリル基 (ベンズイミダゾリル-2-イル等)、
 17. ベンズオキサゾリル基であり、ハロゲンで置換されていてもよい (5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル等)、
 18. ベンゾチアゾリル基であり、低級アルキルで置換されていてもよい (6-メチルベンゾチアゾール-2-イル等)、
 19. チアジアゾリル基であり、低級アルキルで置換されていてもよい (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル等)、
 20. ベンゾピラゾリル基 (ベンゾピラゾール-5-または6-イル等)、
 21. 4, 5-ジヒドロピラゾリル基であり、フェニルおよびオキソからなる置換基で置換されていてもよい (1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-5-オキソピラゾール-3-イル等)、
 22. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジニル基であり、アミノおよびオキソからなる置換基で置換され

ていてもよい (5-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 5-ジオキソピリミジン-5-イル等)、

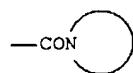
23. チアゾリジニル基であり、チオキソおよびオキソからなる置換基で置換されていてもよい (2-チオキソ-4-オキソチアゾリジン-3-イル等)、または

24. インドリル基 (インドール-2-イル等)、を意味するか、またはR⁷およびR⁸のそれそれが上記(2)、(5)、(9)または(11)で示される基を意味する。」、

(B)

【0097】

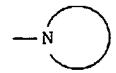
【化76】



【0098】 [式中]

【0099】

【化77】



【0100】は以下の1. ないし12. から選ばれる複素環基である:

1. ピペリジニル基であり、ヒドロキシおよびハロゲンからなる置換基で置換されていてもよい (4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル、4-プロモピペリジン-1-イル、3-または4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、4, 4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル等)、

2. ピペラジニル基であり、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルアミノ、フェニル、ハロフェニル、および低級シクロアルキルからなる置換基で置換されていてもよい (ピペラジン-1-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル、4-フェニルピペラジン-1-イル、4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル、4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル等)、

3. ベルヒドロチアゾリル基であり、低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい (3-エトキシカルボニルペルヒドロチアゾール-4-イル等)、

4. ベルヒドロジアゼビニル基 (ベルヒドロ-1, 4-ジアゼビン-1-イル等)、

5. ピロリジニル基であり、ヒドロキシ低級アルキルおよび低級アルコキシからなる置換基で置換されていてもよい (2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル、2-メトキシメチルピロリジン-1-イル等)、

6. ヘプタヒドロアゼビニル基 (ヘプタヒドロアゼビン-1-イル等)、

7. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、
 (1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル

(01) 01-139574 (P2001-74)

等)、

8. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基であり、低級アルコキシおよびヒドロキシからなる置換基で置換されていてもよい(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル等)、

9. ジヒドロイソキノリル基、

10. 1, 2, 3, 6-テトラヒドロビリジル基であり、フェニルで置換されていてもよい(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロビリジン-1-イル等)、

11. 2, 3-ジヒドロインドリル基であり、ニトロで置換されていてもよい(2, 3-ジヒドロインドール-1-イル、6-ニトロ-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル等)、および

12. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルボリニル基であり、低級アルコキシで置換されていてもよい(1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルボリン-3-イル、6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルボリン-3-イル等)、

(C) ナフチルアミノ(1-ナフチルアミノ等)またはハロゲン(プロモ等)で置換された低級アルカノイル(1-ナフチルアミノアセチル、プロモアセチル等)、(D) 以下の1. ないし6. から選ばれる置換されていてもよいアミノ低級アルキル基:

1. 高級アルキルで置換されたアミノ低級アルキル; (-CH₂NH₂ (CH₂)₉C₃H₃等)、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル低級シクロアルキル低級アルキルで置換されたアミノ低級アルキル(1-(4-クロロフェニル)シクロブチル)メチルアミノメチル等)、ハロゲンまたは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニル低級アルキルで置換されたアミノ低級アルキル(2-(ベンジルアミノ)エチル、2, 4-または3, 4-ジクロロベンジルアミノメチル、2-(4-メトキシフェニル)エチルアミノメチル等)、インドリル低級アルキルアミノ低級アルキル(2-(インドール-3-イル)エチルアミノメチル等)、ヒドロキシおよび低級アルキルビリジルで置換された低級アルキルで置換されたアミノ低級アルキル(2-ヒドロキシ-2-(6-メチルビリジン-2-イル)エチルアミノメチル等)、ヒドロキシで置換されていてもよい低級アルコキシベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキルで置換されたアミノ低級アルキル(2-メトキシ-7-ヒドロキシベンゾシクロベンタン-7-イルメチルアミノメチル、2-メトキシ-8-ヒドロキシベンゾシクロヘキサン-8-イルメチルアミノメチル等)、低級アルコキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキルで置換されたアミノ低級アルキル(2-メトキシベンゾシクロヘ

ブタン-8-イルアミノメチル等)、ハロゲン(クロロ)で置換されていてもよいフェニルで置換されたアミノ低級アルキル((4-クロロ-1-ナフチル)アミノメチル等)、低級アルキルで置換されていてもよいフェニルスルホニルまたはナフチルスルホニルで置換されたアミノ低級アルキル(4-メチルフェニルスルホニル)アミノメチル、1-ナフチルスルホニルアミノメチル等)、ハロゲンまたは低級アルキルで置換されているヒドロキシベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキルで置換されたアミノ低級アルキル(2-クロロ-8-ヒドロキシベンゾシクロヘキサン-8-イルメチルアミノメチル、2-メチル-8-ヒドロキシベンゾシクロヘキサン-8-イルメチルアミノメチル等)、

2. N-(低級アルコキシカルボニル)-N-(低級アルコキシおよびヒドロキシで置換されたベンゾ低級または高級シクロアルキル低級アルキル)アミノ低級アルキル(N-t-ブトキシカルボニル-N-(2-メトキシ-8-ヒドロキシベンゾシクロヘキサン-8-イルメチル)アミノメチル等)、

3. ヒドロキシおよびフェニルからなる置換基で置換された低級アルキル基(ベンジル、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル等)、

4. アロイル(ベンゾイル)で置換された低級アルキル基(ベンゾイルメチル)、

5. カルボキシ低級アルキル(カルボキシメチル等)、または保護されたカルボキシ低級アルキル(メトキシカルボニルメチル等)、

6. 低級アルコキシベンゾ低級または高級シクロアルキル(2-メトキシベンゾシクロヘプタン-8-イル等)で置換されたカルバモイル低級アルキル((2-メトキシベンゾシクロヘプタン-8-イル)カルバモイルメチル等)、

(E) フェニル低級アルケニル基(2-フェニルビニル等)、

(F) アル低級アルキルアミノ基(ベンジルアミノ等)、

(G) 置換(クロロ、メチル、またはメトキシ等)されていてもよいフェニル(4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、3-または4-メトキシフェニル等)、

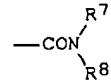
(H) カルボキシ(または保護されたカルボキシ(エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等)、で示される化合物。

(五) 式(I)の目的化合物の好ましい例としては、以下のもの: R¹がクロロ、Wが-S-、R²ないしR⁶が、水素または下記(A)ないし(H)で示される基、

(A)

【0101】

【化78】

(2) 01-139574 (P 2001-**脾**)

【0102】「式中、R⁷が水素、R⁸が下記(2)ないし(12)で示される基、

(2) メトキシ
 (3) アリル、1-メチル-2-シアノビニル
 (4) デシル、アミノオクチル、アミノデシル、アミノドデシル
 (5) 以下の置換されていてもよい低級アルキル基、
 メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1,1-ジメチルエチル、2,2-ジメチルエチル、1,1-ジメチルプロピル、デシル
 メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、2,2-ジメトキシエチル
 メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、2-(エトキシカルボニル)エチル、エトキシカルボニルプロピル、1-(t-ブトキシカルボニル)-3-メチルブチル、ビス(エトキシカルボニル)メチル
 カルボキシメチル、カルボキシプロピル
 1-カルボキシ-3-ヒドロキシプロピル
 1-カルボキシ-3-メチルチオプロピル
 1-カルボキシ-2-ニトロフェニルエチル
 ベンジル、2-フェニルエチル、1,2-ジフェニルエチル
 1-ナフチルメチル、1-(1-ナフチル)エチル
 4-ニトロフェニルメチル
 2-または3-または4-メトキシベンジル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2,4-ジメトキシベンジル
 2-カルボキシ-1-フェニルエチル
 4-カルボキシクロヘキシルメチル
 2-または3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-(2-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシプロピル
 2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル、1,3-ジヒドロキシ-1-フェニルプロピル
 3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル
 2-アミノプロピル、4-アミノブチル、2-アミノ-2-メチルプロピル；
 シアノメチル
 1-フェニル-3-シアノプロピル
 プロモエチル
 1-クロロカルボニル-1-フェニルメチル
 2-スルフォキシエチル (-CH₂CH₂-O-SO₃H)
 2-スルフォエチル (-CH₂CH₂-SO₃H)
 2-メルカブトエチル

- ・3-トリメトキシシリルプロピル
- ・8-ヒドロキシ-2-メトキシベンゾシクロヘプタン
- ・8-イルメチル、7-ヒドロキシ-2-または3-メトキシベンゾシクロヘプタン-7-イルメチル
- ・3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル
- ・2-(ピペリジン-1-イル)エチル、ピペリジン-4-イルメチル
- ・2-(インドール-2-または3-イル)エチル
- ・3-(モルホリン-4-イル)プロピル
- ・3-(イミダゾール-1-イル)プロピル、イミダゾール-4-イルメチルまたはエチル
- ・1-トリチルイミダゾール-4-イルメチル
- ・ピリジルエチル
- ・2-メチルピリジン-6-イルメチル
- ・2-ヒドロキシ-2-(2-メチルピリジン-6-イル)エチル
- ・ベンゾイミダゾール-1-イルエチルまたはプロピル、ベンゾイミダゾール-2-イルメチル
- ・4-(インドール-3-イル)ピペリジン-1-イルエチル
- ・2-(4-スルファモイルフェニル)エチル、3-(4-スルファモイルフェニル)プロピル
- ・4-カルボキフェニルメチル
- ・4-クロロフェニルメチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2,4-または3,4-ジクロロフェニルメチル
- ・4-メチルベンジル
- ・1-(4-クロロフェニル)シクロブチルメチル
- ・2-(1-ナフチルアミノ)エチル
- ・ホルミルメチル
- (6) カルボキシメトキシ
- (7) 以下の1.ないし5.から選ばれる置換されたアミノ基；
- 1. エチルアミノ、t-ブチルアミノ
- 2. エトキシカルボニルメチルアミノ
- 3. ベンジルアミノ
- 4. シクロヘキシルアミノ
- 5. 2-または-3-または-4-メチルフェニルアミノ、4-イソプロピルフェニルアミノ、4-セーブチルフェニルアミノ；4-カルボキシフェニルアミノ；3-または4-ブロモフェニルアミノ、4-フルオロフェニルアミノ、2,4-ジフルオロフェニルアミノ、4-クロロフェニルアミノ；4-トリフルオロメトキシフェニルアミノ
- (8) 4-ヒドロイソシンノリデニルイミノ基
- (9) 以下の置換されていてもよいフェニル基；
- ・フェニル、
- ・2-または3-または4-メチルフェニル、5-エチルフェニル、2,4-または3,4-ジメチルフェニル、4-イソプロピルフェニル

(33) 01-139574 (P2001-E) 74

- 2-メトキシフェニル
- 3-または4-ヒドロキシフェニル
- 4-ジエチルアミノフェニル
- 4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル
- 2-または3-アセチルフェニル
- 2-カルボキシ-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチルフェニル
- 3-カルボキシメチルフェニル
- 2-または3-トリフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル
- 3-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ヨードフェニル
- アミノフェニル
- 2-または3-ニトロフェニル
- 3,5-ジトリフルオロメチルフェニル
- 2-または3-または4-メルカブトフェニル
- 3-カルボキシフェニル
- 3,4-ジシアノフェニル
- 2-または3-または4-フェノキシフェニル、4-(4-メチルフェノキシ)フェニル
- フェニルフェニル
- 4-(1-シアノ-1-フェニルメチル)フェニル
- 3-アセチルアミノフェニル
- 3-フェニルスルホニルアミノフェニル
- 3-アダマンタニルカルバモイルフェニル
- 2-または3-または4-ベンゾイルフェニル、2-(4-クロロベンゾイル)フェニル、4-(4-アミノベンゾイル)フェニル
- 3-クロロ-4-メチルフェニル、3-クロロ-2-メチルフェニル、4-クロロ-2-メチルフェニル、5-クロロ-2-メチルフェニル、2-フルオロ-5-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、3-ブロモ-4-メチルフェニル、4-ブロモ-3-メチルフェニル
- 4-フルオロ-2-または3-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル
- 2-メチル-4-ヒドロキシフェニル、4-メチル-2-ヒドロキシフェニルフェニル
- 4-アミノ-3-ニトロフェニル
- 2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル、5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル、4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル
- 2-ヒドロキシ-5-エチルフェニル
- 4-ヒドロキシ-2-ニトロフェニル、4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、5-ヒドロキシ-2-ニトロフェニル、5-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル
- 4-クロロ-2-ベンゾイルフェニル
- 4-ニトロ-2-ベンゾイルフェニル
- 2-アミノ-4-ベンゾイル
- 2-メトキシ-5-クロロフェニル
- 2-メチル-3-ニトロフェニル、3-メチル-2-ニトロフェニル、2-メチル-5-ニトロフェニル
- 2-フルオロ-5-ニトロフェニル、4-フルオロ-2-ニトロフェニル、4-フルオロ-3-ニトロフェニル、5-クロロ-2-ニトロフェニル
- 2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシフェニル
- 4-フルオロ-2-カルボキシフェニル
- 5-カルボキシ-3-ニトロフェニル
- 3-クロロ-4-シアノフェニル
- 4-(1-シアノ-1-フェニルメチル)フェニル
- 2-カルボキシ-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチルフェニル
- ベンゾー-15-クラウン-5-4'-イル

(10) 以下の炭素環基：

1. 1-ナフチル、2-または4-または-5-ヒドロキシ-1-ナフチル、4-クロロまたはブロモ-1-ナフチル、5-または8-アミノ-1-ナフチル
2. 1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、2-ヒドロキシベンゾシクロヘキサン-1-イル、2-メトキシベンゾシクロヘキサン-8-イル、8-ヒドロキシ-2-メトキシベンゾシクロヘキサン-8-イル、2-メトキシベンゾシクロヘプタン-8-イル
3. 9-オキソ-フルオレニル、9,10-ジオキソアントラセニル、7-アミノ-9,10-ジオキソアントラセニル
4. 2-ヒドロキシシクロヘキシル
5. アダマンタニル

(11) 以下の複素環基：

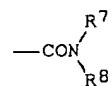
1. チアゾール-2-イル、5-メチルチアゾール-2-イル、4-メチル-5-アセチルチアゾール-2-イル、5-ブロモチアゾール-2-イル、5-エトキシカルボニルメチルチアゾール-2-イル
2. ピラゾール-3-イル、5-メチルピラゾール-3-イル、5-(4-クロロフェニル)ピラゾール-3-イル
3. 5-メチルイソオキサゾール-3-イル、5-t-ブチリイソオキサゾール-3-イル
4. ピリジル、3-または4-または5-または6-メチルピリジン-2-イル、5-メトキシピリジン-2-イル、5-クロロピリジン-2-イル、3-または5-ニトロピリジン-2-イル、3-ヒドロキシピリジン-2-イル、6-アミノピリジン-2-イル、5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル、3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル、2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル

(34) 01-139574 (P2001-歛HM74)

5. 4, 5-ジヒドロチアゾリル-2-イル
 6. ピリミジン-2-イル、4-クロロ-6-ヒドロ
 キシビリミジン-2-イル
 7. テトラゾリル-5-イル
 8. 4-カルバモイルメチルイミダゾール-5-イル
 9. 6-クロロピリダジン-3-イル
 10. トリアゾール-1-イル
 11. ピロリジン-1-イル
 12. 4-メチルピペラジン-1-イル
 13. 8-ニトロキノリン-6-イル、8-ヒドロキ
 シノリン-6-イル
 14. イソキノリン-5-イル
 15. シンノリニル
 16. ベンズイミダゾリル-2-イル
 17. 5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル
 18. 6-メチルベンゾチアゾール-2-イル
 19. 1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-メ
 チル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-エチ
 ルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル
 20. ベンゾピラゾール-5-または6-イル
 21. 1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ
 ピラゾール-3-イル
 22. 5-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-
 2, 5-ジオキソピリミジン-5-イル
 23. 2-チオキソ-4-オキソチアゾリジン-3-
 イル
 24. インドール-2-イル
 または

【0103】

【化79】



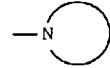
【0104】で示される基が、N-(2-ピリジル)-
 N-ベンジルカルバモイル、N-メチル-N-(1-ナ
 フチルメチル)カルバモイル、N-フェニル-N-(4
 -メチルフェニル)カルバモイル、N-ビス(4-メチ
 ルフェニル)カルバモイル、N-(2-ピリジル)-N
 -(4-メトキシフェニルメチル)カルバモイル、N-
 メチル-N-メトキシカルバモイル、N-メチル-N
 -(2-フェニルエチル)カルバモイル、N-メチル-N
 -(2-メトキシエチル)カルバモイル、N-ベンジル
 -N-(1-フェニルエチル)カルバモイル、N-メチ
 ル-N-(2-(2-ピリジル)エチル)カルバモイ
 ル、を意味する。」、

(B)

【0105】

【化80】

【0106】 [式中、
 【0107】
 【化81】



【0108】は以下の1. ないし12. から選ばれる複
 素環基である：

1. 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-
 イル、4-プロモピペリジン-1-イル、3-または4
 -ヒドロキシピペリジン-1-イル、4, 4-ジヒドロ
 キシビペリジン-1-イル
2. ピペラジン-1-イル、4-アセチルピペラジン
 -1-イル、4-エトキシカルボニルピペラジン-1-
 イル、4-フェニルピペラジン-1-イル、4-(3-
 クロロフェニル)ピペラジン-1-イル、4-シクロヘ
 キシルピペラジン-1-イル
3. 3-エトキシカルボニルペルヒドロチアジン-4-
 イル
4. ベルヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル
5. 2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル、2-
 メトキシメチルピロリジン-1-イル
6. ヘプタヒドロアゼピン-1-イル
7. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イ
 ル
8. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-
 イル、6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラ
 ヒドロイソキノリン-2-イル、6, 7-ジヒドロキ
 -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イ
 ル
9. ジヒドロイソキノリル
10. 4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ
 ピリジン-1-イル
11. 2, 3-ジヒドロインドール-1-イル、6-
 ニトロ-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル
12. 1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルボリン-3-
 イル、6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
 カルボリン-3-イル
 (C) 1-ナフチルアミノアセチル、プロモアセチル
 (D) 以下の1. ないし6. で示される置換された低級
 アルキル基：
1. $-\text{CH}_2\text{NH}_2 (\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$; 1-(4-クロ
 フェニル)シクロブチル)メチルアミノメチル；2-
 (ベンジルアミノ)エチル、2, 4-または3, 4-ジ
 クロロベンジルアミノメチル、2-(4-メトキシフェ
 ニル)エチルアミノメチル；2-(インドール-3-イ
 ル)エチルアミノメチル；2-ヒドロキシ-2-(6-

(0110) 01-139574 (P2001-款1横查

メチルピリジン-2-イル)エチルアミノメチル; 2-メトキシ-7-ヒドロキシベンゾシクロヘキサン-7-イルメチルアミノメチル、2-メトキシ-8-ヒドロキシベンゾシクロヘキサン-8-イルメチルアミノメチル; 2-メトキシベンゾシクロヘプタン-8-イルアミノメチル; (4-クロロ-1-ナフチル)アミノメチル; (4-メチルフェニルスルホニル)アミノメチル、1-ナフチルスルホニルアミノメチル; 2-クロロ-8-ヒドロキシベンゾシクロヘキサン-8-イルメチルアミノメチル、2-メチル-8-ヒドロキシベンゾシクロヘキサン-8-イルメチルアミノメチル;

2. N-t-ブトキシカルボニル-N-(2-メトキシ-8-ヒドロキシベンゾシクロヘキサン-8-イルメチル)アミノメチル;

3. ベンジル、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル;

4. ベンゾイルメチル;

5. カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル;

6. (2-メトキシベンゾシクロヘプタン-8-イル)カルバモイルメチル;

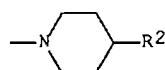
(E) 2-フェニルビニル、(F) ベンジルアミノ、(G) 4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、3-または4-メトキシフェニル、(H) カルボキシ、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、で示される化合物。

(六) 式(I)の目的化合物の好ましい例としては、以下のもの: Zが下記式(イ)ないし(ハ)で示される基、

(イ)

【0109】

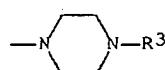
【化82】



【0110】、(ロ)

【0111】

【化83】

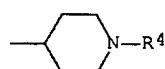


【0112】、または

(ハ)

【0113】

【化84】



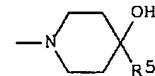
【0114】、「式中、R²からR⁴は前記(A)ないし(D)と同じ」で示される(二)ないし(五)の化合物。

(七) 式(I)の目的化合物の好ましい例としては、以下のもの: Zが下記式で示される基、

ニ)

【0115】

【化85】



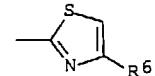
【0116】「式中、R⁵は前記(D)と同じ」で示される(二)ないし(五)の化合物。

(八) 式(I)の目的化合物の好ましい例としては、以下のもの: Zが下記式で示される基、

(ホ)

【0117】

【化86】



【0118】「式中、R⁶は前記(A)、(D)、(G)または(H)と同じ」で示される(二)ないし(五)の化合物。

(九) 式(I A)の目的化合物の好ましい例としては、以下のもの: 式中、-W-は-S-; -A-は-(CH₂)_m-C(O)-; -W¹-は-N-; -W²-は-CH-; mは1の整数; R¹はハロゲン; R⁹は-C(O)N R⁷R⁸ [式中、R⁷は水素; 低級アルコキシ基; 低級アルコキシ、任意に置換されたアリールおよび任意に置換された複素環基よりなる群から選択された置換基を有していてもよい低級アルキル基; アリール基または複素環基、その各々は1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい; R⁸は任意に置換された低級アルケニル基; 低級アルコキシ、アミノ、ニトリロ、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、スルファニルオキシ、カルボキシ、ハロ、ハロカルボニル、メルカブト、シアノ、アミノスルホニル、低級アルキルチオ、置換されたシリル、炭素環および複素環基よりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい高級または低級アルキル基; 任意に置換された低級アルコキシ基; 置換されたアミノ基; 置換されたイミノ基; 炭素環または複素環基、その各々は1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい、を意味する。]、-C(O)R¹⁰

[式中、R¹⁰はヒドロキシ基; 低級アルコキシ基; アリールアミノで任意に置換された低級アルキル基; または低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、ハロ、ニトロ、(低級)アルコキシカルボニル、(低級)アルキルカルボニル、および低級アルキルまたはハロゲンで任意に置換されたフェニルよりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい、ヘテロ原子として少なくとも1個

(26) 01-139574 (P2001-074)

の窒素原子を有する複素環基を意味する。]、 $-\left(\text{CH}_2\right)_q\text{NHR}^{11}$

[式中、 R^{11} は水素；任意に置換された低級アルコキシカルボニル基；アリール基またはアリールスルホニル基、その各々は低級アルキルおよびハロゲンよりなる群から選択された1個または2個の置換基を有していてもよい；高級アルキル基；またはヒドロキシおよびシクロ(低級)アルキルよりなる群から選択された1個または2個の置換基を有する低級アルキル基；アリールまたは複素環基、その各々は1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい； q は1ないし6の整数を意味する。]、低級アルキル基、低級アルケニル基またはアミノ基、その各々はヒドロキシ、アリール、アリールオキシおよびアル(低級)アルキルよりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい、をそれぞれ意味する、で表される化合物または医薬として許容されるその塩。

(十) 式(I)の目的化合物のより好ましい例としては、以下のもの：式中、 $-W-$ は $-S-$ ； $-A-$ は $-\left(\text{CH}_2\right)_m-C(\text{O})-$ ； $-W^1-$ は $-N-$ ； $-W^2-$ は $-CH-$ ； m は1の整数； R^1 はハロゲン； R^2 は $-C(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$

[式中、 R^7 は水素；低級アルコキシ基；低級アルコキシ、低級アルコキシ、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたナフチルおよび任意に置換されたピリジルよりなる群から選択された1個の置換基を有していてもよい低級アルキル基；フェニル基またはピリジル基、その各々は1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい； R^8 はシアノで任意に置換された低級アルケニル基；アミノで任意に置換された高級アルキル基；低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトリロ、ハロゲン、ハロカルボニル、シアノ、スルファニルオキシ、メルカブト、低級アルキルチオ、低級アルコキシまたは低級アルキルで置換されたシリル、フェニル、ナフチル、ベンゾシクロ(低級)アルキル、インドリルおよびモルホリニル(炭素環および複素環基は1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい)よりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基；カルボキシで置換された低級アルコキシ基；低級アルキル、低級シクロアルキルまたはフェニル(その各々は1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい)で置換されたアミノ基；複素環基で置換されたイミノ基；アリール基、脂環基またはヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子を有する複素環基、その各々は1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい、を意味する。]、 $-C(\text{O})\text{R}^{10}$

[式中、 R^{10} はヒドロキシ基；低級アルコキシ基；ナフチルアミノで任意に置換された低級アルキル基；または低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、ヒドロキ

シ(低級)アルキル、ハロゲン、ニトロ、(低級)アルコキシカルボニル、(低級)アルキルカルボニル、および低級アルキルまたはハロゲンで任意に置換されたフェニルよりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい、ヘテロ原子として1個または2個の窒素原子を有する複素環基を意味する。]、 $-\left(\text{CH}_2\right)_q\text{NHR}^{11}$

[式中、 R^{11} は水素；任意に置換された低級アルコキシカルボニル基；フェニル基、ナフチル基、フェニルスルホニル基またはナフチルスルホニル基、その各々は、低級アルキルおよびハロゲンよりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい；ベンジル基；高級アルキル基；またはヒドロキシ、シクロ(低級)アルキル、フェニル、モノ(またはジ)ハロフェニル、ピリジル、低級アルキルピリジルおよびインドリルよりなる群から選択された1個または2個の置換基を有する低級アルキル基； q は1ないし6の整数を意味する。]、低級アルキル基、低級アルケニル基またはアミノ基、その各々はヒドロキシ、フェニル、ベンゾイルまたはベンジルで置換されていてもよい、をそれぞれ意味する、で表される化合物または医薬として許容されるその塩。

(十一) 式(I)の目的化合物のさらに好ましい例としては、以下のもの：式中、 $-W-$ は $-S-$ ； $-A-$ は $-\left(\text{CH}_2\right)_m-C(\text{O})-$ ； $-W^1-$ は $-N-$ ； $-W^2-$ は $-CH-$ ； m は1の整数； R^1 はハロゲン； R^9 は $-C(\text{O})\text{R}^7\text{R}^8$

[式中、 R^7 は水素； R^8 はシアノで任意に置換された低級アルケニル基；アミノで任意に置換された高級アルキル基；低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、ニトリロ、ハロゲン、ハロカルボニル、シアノ、スルファニルオキシ、メルカブト、低級アルキルチオ、低級アルコキシまたは低級アルキルで置換されたシリル、シクロ(低級)アルキル、フェニル、ナフチル、ベンゾシクロ(低級)アルキル、ピロジニル、ピペリジニル、インドリルおよびモルホリニルよりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基、ここで炭素環または複素環基の各々はハロゲン、低級アルコキシ、オキソ、ニトロ、アミノスルホニル、ヒドロキシ、カルボキシおよびスルファモイルよりなる群から選択された1個または2個の適当な置換基を有していてもよい；カルボキシで置換された低級アルコキシ基；低級アルキル、シクロ(低級)アルキルおよびフェニルよりなる群から選択された1個の置換基を有するアミノ基、その各々は低級アルキル、カルボキシ、ハロゲン、低級アルコキシおよびハロ(低級)アルコキシよりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい；4-ヒドロイソシンノリニルで置換されたイミノ基；低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、モノ

(お7) 01-139574 (P2001-款3■沓

(またはジ) 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ(低級)アルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシ(低級)アルキル、ハロ(低級)アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ハロアルキル、メルカブト、カルボキシ、シアノ、フェノキシ、およびアミノまたはハロゲンで任意に置換されたベンゾイルよりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよいフェニル基；ナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基、9-オキソ-フルオレニル基または9, 10-ジオキソアントラニル基、その各々はヒドロキシ、ハロゲンおよびアミノよりなる群から選択された1個または2個の置換基を有していてもよい；チアゾリル基、ピラゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ジヒドロチアゾリル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基、イミダゾリル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、キノリル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、チアジアゾリル基、ベンゾピラゾリル基、4, 5-ジヒドロ-1-オキソ-ピラゾリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 5-ジオキソピリミジニル基、2-チオ-4-オキソ-チアゾリジニル基、その各々は、任意に置換された低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、ニトロ、低級アルカノイル、アミノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、ハロ(低級)アルキル、およびハロゲンを有していてもよいフェニルよりなる群から選択された1個またはそれ以上の適当な置換基を有していてもよい、を意味する。]、-C(O)R¹⁰

[式中、R¹⁰はヒドロキシ基；低級アルコキシ基；ナフチルアミノで任意に置換された低級アルキル基；またはピペリジニル、ピペラジニル、ペルヒドロチアジニル、ピロリジニル、ヘプタヒドロアゼビニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロイソキノリル、2, 3-ジヒドロピリジルおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルボリニルよりなる群から選択された、ヘテロ原子として窒素原子を1個または2個有する複素環基であって、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、ハロゲン、ニトロ、(低級)アルコキシカルボニル、(低級)アルキルカルボニル、および低級アルキルまたはハロゲンで任意に置換されたフェニルよりなる群から選択された1個またはそれ以上の置換基を有していてもよい、を意味する。]、-(CH₂)_qNHR¹¹

[式中、R¹¹は水素；任意に置換された低級アルコキシカルボニル基；フェニル基、ナフチル基、フェニルスルホニル基またはナフチルスルホニル基、その各々は、低級アルキルおよびハロゲンよりなる群から選択された1または2個の置換基を有していてもよい；ベンジル基；C₇-C₁₆アルキル基；またはヒドロキシ、シクロブチ

ル、フェニル、モノ(またはジ)ハロフェニル、ピリジル、低級アルキルピリジルおよびインドリルよりなる群から選択された1個または2個の置換基を有するC₁-C₆アルキル基；qは1または2の整数を意味する。]、低級アルキル基、低級アルケニル基またはアミノ基、その各々はヒドロキシ、フェニル、ベンゾイルまたはベンジルで置換されていてもよい、をそれぞれ意味する、で表される化合物または医薬として許容されるその塩。

【0119】式(I)の目的化合物および本発明の出発化合物の製造法を次に詳細に説明する。

【0120】製造法(1)

化合物(Ia)またはその塩は、化合物(II)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を化合物(III)またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。

【0121】化合物(II)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどを挙げることができる。

【0122】化合物(II)のカルボキシ基における反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジ化物；置換された磷酸[たとえばジアルキル磷酸、フェニル磷酸、ジフェニル磷酸、ジベンジル磷酸、ハロゲン化磷酸など]、ジアルキル亜磷酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸[たとえばメタンスルホン酸など]、脂肪族カルボン酸[たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ベンタン酸、イソベンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など]または芳香族カルボン酸[たとえば安息香酸など]などの酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾール、テトラゾールまたは1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールとの活性アミド；または活性エステル[たとえばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルアミノメチルエステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、メシリフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピベリジルエステル、8-キノリルチオエステル]、またはN-ヒドロキシ化合物[たとえばN,N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ビリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど]とのエステルなどを挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物(II)の種類に応じて任意に選択できる。

(38) 01-139574 (P2001-歓 イ奇

【0123】化合物(III)のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、「アミン化合物」をアルデヒド、ケトンなどのカルボニル化合物と反応させて生成されるシップ塩基型イミノまたはその互変異性エンアミン型異性体;「アミン化合物」をビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)ウレアなどのシリル化合物と反応させて生成されるシリル誘導体;「アミン化合物」を三塩化燐またはホスゲンと反応させて生成される誘導体などを挙げることができる。

【0124】化合物(II)、(III)および(Ia)の好適な塩としては、目的化合物(I)で例示したのと同じものを挙げることができる。

【0125】この反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、ベンゼン、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、または反応に悪影響を及ぼさない他の溶媒中で行われる。これらの慣用の溶媒を水と混合して用いてもよい。反応温度は特に限定されず、反応は、通常、冷却ないし加温下で行われる。

【0126】この反応において、化合物(II)が遊離酸またはその塩の形で使用される場合、この反応は慣用の縮合剤の存在下で行われることが好ましく、縮合剤の例としては、N、N'-ジシクロヘキシカルボジイミド;N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド;N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド;N、N'-ジエチルカルボジイミド;N、N'-ジイソプロピルカルボジイミド;N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド;N、N-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール);ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン;ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン;エトキシアセチレン;1-アルコキシ-1-クロロエチレン;トリアルキルホスファイト;ポリ磷酸エチル;ポリ磷酸イソプロピル;オキシ塩化燐(塩化ホスホリル);三塩化燐;塩化チオニル;塩化オキサリル;ハロ磷酸低級アルキル[たとえばクロロ磷酸エチル、クロロ磷酸イソプロピルなど];トリフェニルホスフィン;2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩;水酸化2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソキサゾリウム分子内塩;1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール;N-低級アルキル-ハロビリジウムハロゲン化物(たとえば1-メチル-2-クロロビリジウムヨージドなど)とトリ(低級)アルキルアミン(たとえばトリエチルアミンなど)の組合せ;N、N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロ磷酸トリクロロメチル、オキシ塩化燐などと反応させて調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬などを挙げることができる。反応は塩基の存在下でも実施すること

ができる。

【0127】好適な塩基としては、無機塩基たとえばアルカリ金属水素化物(たとえば水素化ナトリウムなど)、アルカリ金属水酸化物(たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ土類金属水酸化物(たとえば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ土類金属炭酸塩(たとえば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムなど)、アルカリ金属重炭酸塩(たとえば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど)、アルカリ土類金属酢酸塩(たとえば酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど)、アルカリ土類金属磷酸塩(たとえば磷酸マグネシウム、磷酸カルシウムなど)、アルカリ金属磷酸水素塩(たとえば磷酸水素二ナトリウムなど)など;および有機塩基、たとえばトリアルキルアミン(たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど)、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどを挙げることができる。

【0128】製造法2

化合物(Ib)またはその塩は、化合物(II)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を化合物(IV)またはイミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。

【0129】化合物(II)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、製造法1で例示したのと同じものを挙げることができる。化合物(IV)のイミノ基における好適な反応性誘導体としては、シリル化合物、たとえばビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)ウレアなど;化合物(IV)を塩化燐またはホスゲンと反応させて生成される誘導体などを挙げることができる。この反応は前記の製造法1またはそれと同様の方法の反応を参照すればよい。

【0130】製造法3

化合物(Ii)またはその塩は、化合物(V)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を化合物(VI)またはその塩と反応させることによって製造することができる。化合物(V)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、製造法1で例示したのと同じものを挙げることができる。この反応は、実施例5に開示された方法またはそれと同様の方法で実施できる。

【0131】製造法4

化合物(Ic)またはその塩は、化合物(VII)またはその塩を化合物(VIII)またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。化合物(VIII)のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、製造法1で例

(09) 01-139574 (P2001-%, 傳答)

示したものと同じものを挙げることができる。

【0132】好適な「脱離基」としては、酸残基などを挙げることができ、「酸残基」の好適な例としては、ハロゲン（たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、アシルオキシ（たとえばスルホニルオキシ（たとえばフェニルスルホニルオキシ、トリルオキシ、メシリオキシなど）、低級アルカノイルオキシ（たとえばアセチルオキシ、プロピオニルオキシなど）など】、低級アルキル（たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、3-ペンチル、イソペンチル、第三級ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなど）、アリール（たとえばフェニル、ナフチル、アントラニルなど）、アル（低級）アルキル、たとえばフェニル（低級）アルキル（たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピルなど）、ジ（低級）アルキルアミノ（たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、エチルプロピルアミノ、イソプロピルメチルアミノなど）、低級アルキル（低級）アルコキシアミノ（たとえばメチルメトキシアミノ、エチルメトキシアミノ、エチルエトキシアミノなど）などを挙げることができる。この反応は、実施例6.7に開示された方法またはそれと同様の方法で実施できる。

【0133】製造法5

化合物（I d）は、化合物（IX）またはその塩を化合物（VIII）またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。

【0134】化合物（VIII）のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、製造法1で例示したものと同じものを挙げることができる。この反応は、実施例6.2に開示された方法またはそれと同様の方法で実施できる。

【0135】製造法6

化合物（I e）は、化合物（XI）またはその塩を化合物（III）またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。

【0136】化合物（III）のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、製造法1で例示したものと同じものを挙げることができる。この反応は、実施例5.7に開示された方法またはそれと同様の方法で実施できる。

【0137】製造法7

化合物（I f）は、化合物（XI）またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩を化合物（XI）またはその塩と反応させることによって製造することができる。

【0138】化合物（III）のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、製造法1で例示したものと同

じものを挙げることができる。この反応は、実施例6.8に開示された方法またはそれと同様の方法で実施できる。

【0139】製造法8

化合物（I g）は、化合物（XIV）またはその塩を酸化反応に付すことによって製造することができる。この製造法における酸化は慣用の酸化剤を用いる慣用の方法で実施できる。

【0140】酸化剤の好適な例としては、無機過酸またはその塩（たとえば過ヨウ素酸、過硫酸など）またはそのナトリウムまたはカリウム塩、有機過酸またはその塩（たとえば過安息香酸、2-クロロ過安息香酸、3-クロロ過安息香酸、トリフルオロ過酢酸など、またはそのナトリウムまたはカリウム塩など）、オゾン、過酸化水素、尿素-水素などを挙げることができる。

【0141】本反応は、周期表のVbまたはVIb族の金属からなる化合物、たとえばタンクステン酸、モリブデン酸、バナジン酸など、またはアルカリ金属（たとえばナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（たとえばカルシウム、マグネシウムなど）またはアンモニウムなどとのそれらの塩、または五酸化バナジウムの存在下で実施するのが好ましい。

【0142】この酸化は、通常、水、酢酸、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒、または反応に悪影響を及ぼさない他の溶媒中で行われる。この反応は、実施例7.1に開示された方法またはそれと同様の方法で実施できる。

【0143】製造法9

化合物（I h）は、化合物（XV）またはその塩を酸化反応に付すことによって製造することができる。

【0144】酸化は製造法8を参照すればよい。この反応は、実施例6.6に開示された方法またはそれと同様の方法で実施できる。

【0145】製造法A

化合物（I Ib）またはその塩は、化合物（V）またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を化合物（VIA）またはその反応性誘導体またはその塩と反応させ、得られた化合物（IIa）またはその塩をカルボキシ保護基の脱保護に付すことによって製造することができる。化合物（V）のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、製造法1で例示したものと同じものを挙げることができる。脱保護の好適な方法としては、加水分解、還元などの慣用の方法を挙げることができる。

【0146】(1) 加水分解

加水分解は塩基またはルイス酸などの酸の存在下で実施するのが好ましい。好適な塩基としては、無機塩基および有機塩基、たとえば金属酸化物〔たとえば水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウムなど〕、金属アルコキシド

(40) 01-139574 (P2001-款74)

【たとえばナトリウムメトキシド、カリウムメトキシドなど】、金属炭酸塩または金属重炭酸塩、トリアルキルアミン【たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど】、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 4-, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデクーチ-エンなどを挙げることができる。

【0147】好適な酸としては、有機酸【たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸など】および無機酸【たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素、塩化アンモニウムなど】を挙げることができる。トリハロ酢酸【たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など】などのルイス酸などを用いる保護はカチオン捕捉剤【たとえばアニソール、フェノールなど】の存在下で行うのが好ましい。

【0148】反応は、通常、水、アルコール【たとえばメタノール、エタノールなど】、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合物または反応に悪影響を及ぼさない他の溶媒で行われる。液体の塩基または酸も溶媒として使用できる。反応温度は特に限定されず、反応は、通常、冷却ないし加温下で行われる。

【0149】(2) 還元

還元は、化学還元および触媒還元などの慣用の方法で行われる。化学反応に用いられる好適な還元剤としては、金属(たとえば錫、亜鉛、鉄など)または金属化合物(たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど)と有機酸または無機酸(たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など)との組合せを挙げることができる。

【0150】触媒還元に使用される好適な触媒としては、慣用の触媒、たとえば白金触媒(たとえば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒(たとえばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒(たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネニッケルなど)、コバルト触媒(たとえば還元コバルト、ラネコバルトなど)、鉄触媒(たとえば還元鉄、ラネー鉄など)、銅(たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など)などを挙げることができる。

【0151】還元は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、ブロパノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドまたはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学還元に用いられる前記の酸が液体である場合、それらもまた溶媒として使用できる。

【0152】この還元の反応温度は特に限定されず、反応は、通常、冷却ないし加温下で行われる。この反応は、製造例1に開示された方法またはそれと同様の方法

でも実施できる。

製造法B

化合物(Vb)またはその塩は、化合物(XVII)またはその反応性誘導体またはその塩を化合物(X)またはその反応性誘導体またはその塩と反応させ、得られた化合物(Va)をカルボキシ保護基の脱保護に付すことによって製造することができる。

【0153】この反応は、製造例5、6に開示された方法またはそれと同様の方法で実施できる。

【0154】製造法C

化合物(I Xa)またはその塩は、化合物(V)またはその塩を化合物(XVII)またはその反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。化合物(V)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、製造法1で例示したものと同じものを挙げることができる。この反応は、製造例11に開示された方法またはそれと同様の方法で実施できる。

【0155】製造法D

化合物(XI)またはその塩は、化合物(XVIII)またはヒドロキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を酸化反応に付すことによって製造することができる。

【0156】化合物(XVIII)のヒドロキシ基における好適な反応性誘導体としては、ハロゲン化物、スルホン酸塩、硫酸塩、ジアゾ化合物などを挙げることができる。

【0157】この反応は、製造例14に開示された方法またはそれと同様の方法で実施できる。

【0158】製造法E

化合物(XIIa)またはその塩は、化合物(Vb)またはカルボキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を化合物(VIb)またはその塩と反応させ、得られた化合物(XIIa)をアミノ保護基の脱保護に付すことによって製造することができる。

【0159】化合物(Vb)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、製造法1で例示したものと同じものを挙げることができる。

【0160】この反応は、製造例4に開示された方法またはそれと同様の方法で実施できる。製造法(1)ないし製造法(7)および製造法(A)ないし製造法(E)における目的化合物、出発化合物およびそれらの反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)で例示したものと同じものを挙げることができる。

【0161】目的化合物(I)および医薬として許容されるそれらの塩は、新規ニューロペプチドYレセプター拮抗薬、特に強力なニューロペプチドY5レセプター拮抗薬である。したがって、目的化合物(I)および医薬として許容されるそれらの塩は、摂食障害、過食、肥満、糖尿病、インシュリン抵抗性高脂血症、てんかん、高血圧などの治療および/または予防に有用である。

(41) 01-139574 (P2001-357)

【0162】目的化合物（I）の有用性を示すために、その代表的化合物の薬理活性を以下に示す。

【1】試験化合物

1-[（5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル）アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・4-ベンゾイルアニド

【0163】【1】試験

ヒトのニューロペプチドY5レセプターとの結合

試験方法

膜調製

ヒトのNPY-Y5レセプターの亜型を安定移入したHEK-293細胞またはヒトのNPY-Y5レセプターの亜型を安定発現するSK-N-MC細胞を、細胞スクレーパーで氷冷磷酸緩衝液食塩水内に分離・採取した。遠心分離（150×g、4℃、5分間）後、ペレットを同一緩衝液内に再懸濁した。この洗浄工程を二回繰り返した。氷冷50mMトリス塩酸緩衝液（pH7.4）内でガラステフロンホモジナイザーを用いて細胞をホモジナイズした。ホモジネートを4℃、50,000×gで10分間遠心分離した。最後に、ペレットを少量の50mMトリス塩酸緩衝液（pH7.4）内に懸濁し、-80℃で膜画分として貯蔵した。ウシ血清アルブミンを基準として用いるローリー法によって膜画分のタンパク質濃度を測定した。

【0164】膜画分への放射リガンド結合

反応混合物を、50mMトリス塩酸緩衝液（pH7.4）、0.2%BSA、100μMフェニルメチルスルホニルフルオライド、0.05%バシトラシン、50pM[125I]-PYY（ペプチドYY）と20μg膜画分から構成し、最終容量200μlとした。試験化合物をジメチルスルホキシドで溶解・希釈し、1/100容の割合で反応混合物に加えた。ヒトのY1レセプターへの化合物の結合（10⁻⁵M）を、37℃で90分間インキュベーションして判定した。ヒトのY5レセプターへの化合物の結合（10⁻⁷M）を、25℃で120分間インキュベーションして判定した。非特異結合を10μM冷却PYYの存在下で判定した。セルハーベスターを用いるGF/Bフィルターで沪過して結合放射リガンドを分離した。

結果

阻害（%）：100（10⁻⁷M）

目的化合物（I）または医薬として許容されるその塩は、通常、カプセル、マイクロカプセル、錠剤、顆粒、粉末、トローチ、シロップ、エアロゾル剤、吸入薬、液剤、注射剤、懸濁剤、乳剤、坐剤などの慣用医薬組成物の形でヒトなどの哺乳類に投与することができる。

【0165】本発明の医薬組成物は、医薬用に慣用される種々の有機または無機の担体物質、たとえば賦形剤（たとえば蔗糖、澱粉、マンニット、ソルビット、乳糖、ブドウ糖、セルロース、タルク、磷酸カルシウム、

炭酸カルシウムなど）、結合剤（たとえばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、蔗糖、澱粉など）、崩壊剤（たとえば澱粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、ヒドロキシプロピル澱粉、ナトリウムグリコール澱粉、ナトリウム重炭酸塩、磷酸カルシウム、クエン酸カルシウムなど）、潤滑剤（たとえば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、着色剤（たとえばクエン酸、メントール、グリシン、オレンジ粉末など）、保存剤（たとえば安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、安定化剤（たとえばクエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸など）、懸濁剤（たとえばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウムなど）、分散剤、水性希釈剤（たとえば水）、ベースワックス（たとえばカカオ脂、ポリエチレングリコール、白色ワセリンなど）を含有することができる。通常、有効成分を、0.01mg/kgないし50mg/kgの単位用量として、一日に1ないし4回投与すればよい。ただし、上記の用量は患者の年齢、体重および症状または投与方法に応じて増減してもよい。

【0166】

【実施例】以下の製造例および実施例は、本発明をさらに詳しく説明するために示したものに過ぎない。

【0167】製造例1

（5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル）酢酸（2.0g）、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（1.89g）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（1.33g）とイソニペコチン酸エチル（1.17ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（10ml）中の混合物を氷浴冷却下で1.5時間攪拌した。酢酸エチルと0.1N塩酸水溶液を反応混合物に加え、これを数分間攪拌した。分離した有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空留去して、油状物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、1-[（5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル）アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル（2.8g、89.1%）を結晶性粉末として得た。

mp: 136.3-136.9℃

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.6-2.1 (4H, m), 2.5-2.7 (1H, m), 2.85-3.05 (1H, m), 3.15-3.35 (1H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 4.17 (2H, q, J=7.1Hz), 4.2-4.4 (1H, m), 4.70 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=1.9Hz), 7.13 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.3Hz), 7.34 (1H, d, J=8.3Hz)

MS (APCI) m/z: 383 (M⁺1)

(42) 01-139574 (P2001-74)

【0168】製造例2

1-[5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル]アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (2.8 g) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (21.9 ml) のジメトキシエタン (DME、1.5 ml) 中の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと 1 N 塩酸水溶液の混合物に注いだ。分離した有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空留去して、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、1-[5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル]アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸 (2.0 g、77.2%) を白色結晶性粉末として得た。

mp: 134.0-137.3°C

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-2.0 (4H, m), 2.5-2.65 (1H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 3.1-3.4 (1H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 4.88 (1H, d, J=17Hz), 4.98 (1H, d, J=17Hz), 7.25 (1H, dd, J=2Hz, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, J=2Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 12.2 (1H, b r)

MS (APCI) m/z: 355 (M⁺+1)

【0169】製造例3

下記の化合物を製造例1と同様にして得た。1-[5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル]アセチル]ビペリジン-4-エタノール

IR (KBr): 3382, 1689, 1637 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.85-1.1 (1H, m), 1.1-1.5 (3H, m), 1.55-1.85 (3H, m), 2.5-2.7 (1H, m), 2.95-3.15 (1H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.15-4.45 (2H, m), 4.85 (1H, d, J=17Hz), 4.97 (1H, d, J=17Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz)

MS (APCI) m/z: 355 (M⁺+1)

【0170】製造例4

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。{1-[5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル]アセチル]ビペリジン-4-イルメチル}カルバミン酸第三級ブチルエステル

mp: 134.6-137.6°C

IR (KBr): 3370, 1685, 1650 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.8-1.3 (2H, m), 1.5-1.8 (3H, m), 1.38 (9H, s), 2.5-2.7 (1H, m), 2.7-3.2 (3H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 4.85 (1H, d, J=17Hz), 4.98 (1H, d, J=17Hz), 6.8-7.0 (1H, b r), 7.25 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.44 (1H, d, J=1.9Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz)

MS (APCI) m/z: 340 (M-100)⁺⁺+1

【0171】製造例5

2-ベンズオキサゾリノン (5.0 g) と 60% 水素化ナトリウム (1.55 g) の N, N-ジメチルホルムア

ミド (30 ml) 中の混合物を 0°C で 0.5 時間、室温で 0.5 時間攪拌した。氷浴内で生じた混合物に 0~5°C で冷却下にプロモ酢酸エチル (4.31 ml) を滴下した。混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を 0.1 N 塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で二回、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空留去して、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、2-ベンズオキサゾリノン-3-酢酸エチル (6.2 g、75.8%) を白色結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 4.24 (2H, q, J=7.1Hz), 4.56 (2H, s), 6.8-7.0 (1H, m), 7.1-7.3 (3H, m)

MS (APCI) m/z: 222 (M⁺+1)

【0172】製造例6

2-ベンズオキサゾリノン-3-酢酸エチル (6.19 g) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) のジメトキシエタン (DME、40 ml) 中の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと 1 N 塩酸水溶液の混合物に注いだ。分離した有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空留去して、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、2-ベンズオキサゾリノン-3-酢酸 (4.69 g、86.7%) を暗褐色結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.63 (2H, s), 6.8-7.0 (1H, m), 7.1-7.3 (3H, m)

MS (APCI) m/z: 194 (M⁺+1)

【0173】製造例7

イソニペコチン酸エチル (2.0 g)、トリエチルアミン (26.5 ml) と ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.0 g) のジクロロメタン (200 ml) 中の混合物を室温で攪拌した。ジ第三級ブチル二炭酸塩 (41.6 g) を反応混合物に少しづつ加えた。混合物を同一条件で一夜攪拌した。クロロホルムと水を反応混合物に加え、これを数分間攪拌した。分離した有機層を水と食塩水で順次洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空留去して、1-第三級ブトキシカルボニル-4-エトキシカルボニルビペリジン (54.5 g、粗製 100%) を油状物として得た。

【0174】製造例8

1-第三級ブトキシカルボニル-4-エトキシカルボニルビペリジン (54.0 g) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (300 ml) のジメトキシエタン (DME、100 ml) 中の混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと酢酸の混合物に注いだ。分離した有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空留去して、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、N-第三級ブトキシ

(43) 01-139574 (P2001-J74)

カルボニルイソニペコチン酸 (26. 21 g, 54.4%) を白色結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.5-1.8 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 2.75-3.0 (2H, m), 3.9-4.1 (2H, m)

MS (APCI) m/z: 130 (M⁺-100+1)*

【0175】製造例9

N-第三級ブトキシカルボニルイソニペコチン酸 (25.0 g)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (25.1 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (17.7 g) と2-アミノチアゾール (10.91 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 中の混合物を氷浴冷却下で1.5時間、室温で一夜攪拌した。酢酸エチルと0.1N塩酸水溶液を反応混合物に加え、これを数分間攪拌した。分離した有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去して、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、4-(チアゾール-2-イルカルバモイル)ビペリジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステル (25.6 g, 75.4%) を結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.7-2.0 (4H, m), 2.5-3.0 (3H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=3.6Hz), 7.41 (1H, d, J=3.6Hz)

MS (ESI) m/z: 334 (M⁺+23)

【0176】製造例10

4-(チアゾール-2-イルカルバモイル)ビペリジン-1-カルボン酸第三級ブチルエステル (450 mg) とジオキサン中4N塩化水素 (3 ml) の混合物を氷浴冷却下で2時間、室温で一夜攪拌した。生じた粉末を沪取し、4-(チアゾール-2-イルカルバモイル)ビペリジン塩酸塩 (300 mg, 83.5%) を淡褐色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.7-2.1 (4H, m), 2.7-3.0 (3H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 7.24 (1H, d, J=3.6Hz), 7.49 (1H, d, J=3.6Hz), 9.0-9.5 (2H, m)

MS (APCI) m/z: 212 (M⁺+1)

【0177】製造例11

(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)酢酸 (5.0 g)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (4.33 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.12 g) と4-ビペリドン (3.47 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 中の混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を水に注いで白色粉末を得た。生じた粉末を沪取して、1-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル] -4-オキソビペリジン (2.8 g, 89.1%) を結晶性粉末として得た。

IR (KBr): 1724, 1685, 1646 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 2.41 (2H, t, J=6.3Hz), 2.59 (2H, t, J=6.2Hz), 3.75 (2H, t, J=6.3Hz), 3.78 (2H, t, J=6.2Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.51 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz)

MS (APCI) m/z: 325 (M⁺+1)

【0178】製造例12

1-[5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル]アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (13.0 g) と水素化ホウ素リチウム (3.7 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 中の混合物を氷浴冷却下で1.0時間、室温で3日間攪拌した。1N塩酸水溶液を反応混合物に氷浴冷却下で加え、混合物をクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を真空除去して、油状残留物を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物 (50:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、1-[5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル]アセチル]ビペリジン-4-メタノール (9.56 g, 82.5%) を結晶性粉末として得た。

mp: 176.1-178.3°C

IR (KBr): 3424, 1697, 1643 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.85-1.1 (1H, m), 1.1-1.35 (1H, m), 1.5-1.85 (3H, m), 2.5-2.7 (1H, m), 3.0-3.2 (1H, m), 3.25-3.4 (3H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.54 (1H, t, J=5.3Hz), 4.85 (1H, d, J=17Hz), 4.98 (1H, d, J=17Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz)

MS (APCI) m/z: 341 (M⁺+1)

【0179】製造例13

下記の化合物を製造例10と同様にして得た。5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-酢酸・4-アミノメチルビペリジン塩酸塩

mp: 235.2-237.6°C

IR (KBr): 3446, 3423, 1685, 1652 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.9-1.4 (2H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.5-2.8 (4H, m), 2.9-3.2 (2H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 4.88 (1H, d, J=17Hz), 5.01 (1H, d, J=17Hz), 7.25 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.44 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 8.1-8.3 (2H, br)

MS (APCI) m/z: 340 (M⁺+1)

【0180】製造例14

5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-酢酸・4-ヒドロキシエチルビペリジン (5.0 g)、三酸化硫黄-ビペリジン錯体 (6.73 g) とトリエチルアミン (11.8 ml) の、ジメチルスルホキシド (52 ml) とジクロロメタン (26 ml) の混合物中の混合物

(44) 01-139574 (P2001-5F74)

を氷浴冷却下で1.5時間攪拌し、室温で一夜攪拌した。クロロホルムと水を反応混合物に加え、これを数分間攪拌した。分離した有機層を1N塩酸、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空留去し、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、{[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]アセチル}ビペリジン-4-イルアセトアルデヒド(4.55g、91.5%)を結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.9-1.4 (2H, m), 1.6-1.85 (2H, m), 2.0-2.2 (1H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 2.55-2.75 (1H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.1-4.3 (1H, m), 4.85 (1H, d, J=17Hz), 4.98 (1H, d, J=17Hz), 7.25 (1H, dd, J=2Hz, 8.4Hz), 7.43 (1H, d, J=2Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 9.6-9.75 (1H, m)

MS (APCI) m/z: 353 (M⁺+1)

【0181】製造例15

下記の化合物を製造例14と同様にして得た。{[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-イル}カルボキシアルデヒド IR (KBr): 3423, 1693, 1683, 1650, 1637 cm⁻¹
¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.9-2.1 (4H, m), 2.5-2.55 (2H, m), 2.55-2.75 (1H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.1-3.35 (1H, m), 3.75-3.95 (1H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 4.8-5.1 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2Hz, 8.4Hz), 7.45 (1H, d, J=2Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 9.64 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 339 (M⁺+1)

【0182】製造例16

1-(第三級ブトキシカルボニル)-4-エトキシカルボニルメチリデンビペリジン(7.0g)のエタノール(10mL)中の溶液を、10%パラジウム炭(0.7g)を触媒として用いて、3気圧の水素雰囲気下に室温で2時間水素化した。触媒をセライトで沪去した。沪液と洗液を合わせ、溶媒を真空留去して、1-(第三級ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-酢酸エチル(7.12g)を無色油状物として得た。

MS (APCI) m/z: 172 (M⁺+1-Boc)

NMR (CDCl₃): 1.05-2.5 (2H, m), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.68 (2H, d, J=11.2Hz), 1.85-2.02 (1H, m), 2.23 (2H, d, J=7.05Hz), 2.71 (2H, t, J=2.4Hz), 4.04-4.19 (4H, m)

【0183】製造例17

1-(第三級ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-酢酸エチル(7.05g)のジメトキシエタン(DME、70mL)中の溶液に2N-NaOH(26mL)を加えた。混合物を室温で2.5時間攪拌した。DMEを真空除去し、残留混合物水溶液を酢酸エチルで洗浄した。水層を酢酸でpH=5に調整し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去して、2-(1-第三級ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-酢酸(5.53g)を黄色油状物として得た。

MS (APCI) m/z: 144 (M⁺+1-Boc)

NMR (CDCl₃): 1.05-1.3 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.73 (2H, d, J=13.6Hz), 1.86-2.05 (1H, m), 2.79 (2H, d, J=7.0Hz), 2.72 (2H, t, J=12.2Hz), 4.07-4.18 (2H, m)

【0184】製造例18

1-(第三級ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-酢酸(6.53g)とN-メチルモルホリン(2.95mL)のテトラヒドロフラン(THF、150mL)中の溶液にクロロホルム(2.57mL)を攪拌しながら-10°Cで冷却下に滴下した。混合物を同一条件で15分間攪拌した。反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム(3.05g)を-10°Cで一度に加えた。メタノール(300mL)を混合物に0°Cで2時間かけて滴下した。反応完了後、6N-HClで混合物をpH=7.0に調整し、溶媒を真空留去した。残留物を重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで二回抽出した。合わせた抽出物を水で二回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去して、無色油状物(7.0g)を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物(100:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含む画分を合わせ、溶媒を真空留去して、2-[1-(第三級ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル]エタノール(6.56g)を無色油状物として得た。

MS (APCI) m/z: 130 (M⁺+1-Boc)

NMR (CDCl₃): 1.0-1.25 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.4-1.8 (6H, m), 2.69 (2H, t, J=12.6Hz), 3.71 (2H, m), 4.07 (2H, d, J=12.8Hz)

【0185】製造例19

2-[1-(第三級ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル]エタノール(2.29g)とビリジン(1.58g)の塩化メチレン(20mL)中の溶液に、塩化p-トルエンスルホニル(2.86g)の塩化メチレン(10mL)中の溶液を攪拌しながら氷浴内で冷却下に滴下した。混合物を同一条件で1時間、室温で一夜攪拌した。溶媒を真空除去し、残留物に重炭酸ナトリウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で二回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去し、黄色油状物を得て、これを、クロロホルムを溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含む画分を合わせ、溶媒を留去して、p-トルエンスルホン酸2-[1-(第三級ブトキシカルボニル)ビペリジン-4-イル]エチル(2.19g)を淡黄色油状物として得た。

MS (APCI) m/z: 284 (M⁺+1-Boc)

NMR (CDCl₃): 0.9-1.15 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.45-

(45) 01-139574 (P2001-474

1.6 (5H, m), 2.46 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=12.5Hz), 4.0-4.1 (4H, m), 7.35 (2H, d, J=8.0Hz), 7.81 (2H, d, J=8.0Hz)

【0186】製造例20

4-クロロフェニルアセトニトリル (15. 47g) と 1. 3-ジプロモプロパン (21. 39g) のジエチルエーテル (30m1) 中の溶液に、粉末KOH (26. 9g) のジメチルスルホキシド (DMSO、80m1) 中の懸濁液を攪拌しながら25°Cで3時間かけて滴下した。添加完了後、混合物を同一条件で2時間攪拌した。15°C以下に冷却した反応混合物に、冰水 (50m1) と酢酸エチル (60m1) を攪拌しながら滴下した。混合物をセライトで済過した。済液と洗液を合わせ、分離した有機層を水で三回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去し、オレンジ色油状物 (20. 35g) を得て、これを減圧蒸留により精製して、1-(4-クロロフェニル)-1-シアノシクロブタン (13. 74g) を無色油状物として得た。

bp: 127-130°C/3 mmHg (文献中で既知)

【0187】製造例21

水素化アルミニウムリチウム (LAH、1. 98g) のTHF (80m1) 中の懸濁液に、1-(4-クロロフェニル)-1-シアノシクロブタン (5. 0g) のTHF (20m1) 中の溶液を攪拌しながら室温で滴下した。混合物を攪拌しながら2. 5時間還流した。反応混合物を氷浴内で冷却後、フッ化ナトリウム (8. 86g) を一度に加え、水 (2. 85m1) を攪拌しながら一滴ずつ注意深く加えた。混合物を同一条件でさらに1時間攪拌した。生じた沈殿物を済去し、済液と洗液を合わせ、溶媒を真空除去して、1-(4-クロロフェニル)-1-アミノメチルシクロブタン (4. 84g) を無色油状物として得た。

MS (APCI) m/z: 196 (M⁺+1)

NMR (CDCl₃): 1.15 (2H, br, s), 1.8-2.4 (6H, m), 2.91 (2H, s), 7.04 (2H, d, J=7.0Hz), 7.28 (2H, d, J=7.0Hz)

【0188】製造例22

ベンゾイミダゾール (1. 2g)、2-プロモエチルフタルイミド (2. 6g) とトリエチルアミン (1. 04g) のDMF (20m1) 中の溶液を攪拌しながら60°Cで6時間、90°Cで16時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で二回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去し、油状物を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物 (50:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含む画分を合わせ、溶媒を真空除去して、2-(ベンゾイミダゾール)エチルフタルイミド (0. 75g) を結晶として得た。

MS (APCI) m/z: 292 (M⁺+1)

NMR (CDCl₃): 4.14 (2H, t, J=7.1Hz), 4.50 (2H, t, J=7.1Hz), 7.2-7.35 (2H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.69-7.88 (6H, m)

【0189】製造例23

2-(ベンゾイミダゾール-1-イル)エチルフタルイミド (73. 5g) の、THF (7m1) とメタノール (3m1) の混合物中の溶液に、ヒドラジン水和物 (0. 123m1) を攪拌しながら室温で加えた。混合物を攪拌しながら2. 5時間還流した。沈殿物を済去した。済液と洗液から溶媒を真空除去し、水に注いだ。混合物をクロロホルムとメタノールの混合物で数回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空除去して、1-(2-アミノエチル)ベンゾイミダゾール (0. 57g) を油状物として得た。

NMR (CDCl₃): 2.35 (2H, br, s), 3.13 (2H, t, J=5.9Hz), 4.22 (2H, t, J=5.9Hz), 7.16-7.99 (5H, m)

【0190】製造例24

3-(ベンゾイミダゾール-1-イル)プロピルフタルイミドをFR253320 (ロット11118YS) の製造と同様にして得た。

MS (APCI) m/z: 306 (M⁺+1)

NMR (CDCl₃): 2.30 (2H, quintet, J=6.8Hz), 3.78 (2H, t, J=6.8Hz), 4.25 (2H, t, J=6.8Hz), 7.25-7.42 (3H, m), 7.71-7.90 (5H, m), 8.08 (1H, s)

【0191】製造例25

1-(3-アミノプロピル)ベンゾイミダゾールをFR253321 (ロット11518YS) の製造と同様にして得た。

NMR (CDCl₃): 1.60 (2H, br, s), 1.99 (2H, quintet, J=6.8Hz), 2.72 (2H, t, J=6.8Hz), 4.29 (2H, t, J=6.8Hz), 7.2-7.35 (2H, m), 7.38-7.5 (1H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 7.91 (1H, s)

【0192】製造例26

水素化アルミニウムリチウム (1. 15g) のTHF (60m1) 中の懸濁液に、1-トリチル-4-シアノイミダゾール (6. 78g) のTHF (40m1) 中の溶液を攪拌しながら室温で滴下した。混合物を攪拌しながら3時間還流した。反応混合物を氷浴内で冷却し、フッ化ナトリウム (5. 44g) を加えた。混合物に水 (1. 67m1) を攪拌しながら5°C以下で注意深く滴下した。混合物を同一条件で数時間攪拌後、沈殿物を済去した。済液と洗液を合わせ、溶媒を真空除去し、油状物を得て、これをジイソプロピルエーテルで処理して結晶化した。済取後、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混合物で洗浄して、1-トリチル-4-アミノメチルイミダゾール (1. 82g) を黄色粉末として得た。

MS (APCI) m/z: 340 (M⁺+1)

NMR (CDCl₃): 1.4-1.9 (2H, br), 3.77 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.05-7.4 (16H, m)

【0193】製造例27

(46) 01-139574 (P2001-D発音)

2-メチル-6-ピリジンカルボキサルデヒド (2.47 g) の塩化メチレン (16 ml) 中の溶液に、ヨウ化亜鉛 (128 mg) とトリメチルシリルシアニド (3.22 ml) を攪拌しながら氷浴内で加えた。混合物を同一条件で1時間、室温で一夜攪拌した。塩化メチレンを真空除去後、残留物に重炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で二回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去して、中間アセトニトリル誘導体を油状物として得た。水素化アルミニウムリチウム (1.52 g) のTHF (40 ml) 中の懸濁液に、上記のように得られた油状物のTHF (10 ml) 中の溶液を攪拌しながら室温で滴下した。混合物を同一条件で3時間攪拌した。反応混合物を氷浴内で5°C以下に冷却し、それにフッ化ナトリウム (6.72 g) を加え、水 (2.2 ml) を攪拌しながら一滴ずつ注意深く加えた。生じた沈殿物を沪去した。沪液と洗液を合わせ、溶媒を真空留去して、2-メチル-6-(2-アミノ-1-ヒドロキシ)エチルピリジン (1.54 g) を赤味がかった油状物として得て、これをさらに精製することなく以後の反応に直ちに用いた。

【0194】製造例28

カリウム第三級ブトキシド (6.65 g) を、7-メトキシ-1-テトラロン (10 g) とヨウ化トリメチスルホニウムル (13.9 g) のジメチルスルホキシド (100 ml) 中の溶液に窒素雰囲気下15~20°Cで注意深く加えた。室温で2.5時間攪拌後、反応混合物を氷水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空留去した。残留物にn-ブロバノール (40 ml) と4-アミノメチル-1-ベンジルピペリジン (11.42 g) を加え、混合物を10時間還流した。溶媒を真空除去し、残留物を、クロロホルムとメタノールの混合物 (20:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲル (400 ml) カラムクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含む画分を合わせ、溶媒を真空留去して、1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチルアミノメチル-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレノール (7.2 g) を油状物として得た。

MS (APCI) m/z: 395 [M+H]⁺NMR (CDCl₃, δ): 1.18-2.92 (20H, m), 3.52 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.79 (3H, s), 6.74 (1H, dd, J=2.7Hz, 8.4Hz), 7.08 (1H, d, J=2.7Hz), 7.21-7.32 (5H, m)

【0195】製造例29

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル-N-[(1-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレン-1-イル)メチル]カルバミン酸第三級ブチルをFR162454の製造と同様にして得た。MS (APCI) m/z: 495 [M+H]⁺

NMR (CDCl₃, δ): 1.18-3.65 (19H, m), 1.48 (9H, s),

3.46 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.56 (1H, s), 6.74 (1H, dd, J=2.7Hz, 8.4Hz), 6.96 (1H, d, J=8.4Hz), 7.08 (1H, s), 7.18-7.30 (5H, m)

【0196】製造例30

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル-N-[(1-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレン-1-イル)メチル]カルバミン酸第三級ブチル (0.61 g)、10%パラジウム炭 (0.12 g) と蟻酸アンモニウム (0.31 g) のエタノール (12 ml) 中の混合物を1時間還流した。触媒を沪去し、沪液から溶媒を真空留去した。残留物をクロロホルムと重炭酸ナトリウム水溶液との間に分配した。分離した有機層から溶媒を真空留去し、油状物を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物を溶離溶媒として用いるシリカゲル (20 ml) カラムクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含む画分を合わせ、溶媒を真空留去して、N-(1-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレン-1-イル)メチル-N-(4-ビペリジニルメチル)カルバミン酸第三級ブチル (0.28 g) を非晶質塊として得た。

MS (APCI) m/z: 405 [M+H]⁺NMR (CDCl₃, δ): 0.90-3.75 (20H, m), 1.49 (9H, s), 3.77 (3H, s), 6.74 (1H, dd, J=2.7Hz, 8.4Hz), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.10 (1H, s), 7.26 (1H, s)

【0197】製造例31

N-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル] -N-[(3-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-イル)アミンをFR238245の製造と同様にして得た。

MS (APCI) m/z: 379 [M+H]⁺NMR (CDCl₃, δ): 1.05-1.10 (12H, m), 2.42-2.90 (9H, m), 3.47 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.63 (1H, dd, J=2.7Hz, 8.1Hz), 6.71 (1H, d, J=2.7Hz), 6.98 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (5H, m)

【0198】製造例32

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル-N-(3-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-イル)カルバミン酸第三級ブチルをFR162454の製造と同様にして得た。

MS (APCI) m/z: 479 [M+H]⁺NMR (CDCl₃, δ): 1.15-3.30 (20H, m), 1.47 (9H, m), 3.66 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.60-6.67 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.0Hz), 7.21-7.30 (5H, m)

【0199】製造例33

N-(3-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-イル)-N-ビペリジン-4-イル)メチルカルバミン酸第三級ブチルをFR233067の製造と同様にして得た。

(47) 01-139574 (P2001-74)

MS (APCI) m/z: 379 [M+H]⁺NMR (DMSO, δ): 0.90-3.50 (21H, m), 1.49 (9H, m), 3.70 (3H, s), 6.63 (1H, dd, J=2.6Hz, 8.1Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=8.1Hz)

【0200】実施例34

カリウム第三級ブキシド (4.25g) を5-クロロ-3-[2-オキソ-2-(4-オキソビペリジン-1-イル)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン (10.88g) とヨウ化トリメチルスルホニウム (8.22g) のジメチルスルホキシド (100mL) 中の溶液に窒素雰囲気下15~20°Cで注意深く加えた。室温で2時間攪拌後、反応混合物を氷水に注いだ。生じた固体物を沪取し、クロロホルムに溶解した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空留去した。残留物を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合物内で粉碎し、沪過して、5-クロロ-3-[2-(1-オキサ-6-アズスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-2-オキソエチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン (7.9g) を黄色ペースト状物として得た。

NMR (DMSO, δ): 1.30-4.20 (10H, m), 4.98 (2H, s), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.49 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz)

【0201】実施例1

1-[5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸 (200mg)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロホウ酸塩 (272mg) とジイソプロピルエチルアミン (102mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.13mL) 中の混合物を室温で1時間攪拌した。2-メトキシエチルアミン (59.3mg) を反応混合物に加え、これを同一条件で攪拌した。酢酸エチルと0.1N塩酸水溶液を反応混合物に加え、これを数分間攪拌した。分離した有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を真空除去し、油状残留物を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物 (50:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、1-[5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・2-メトキシエチルアミド (2.8g, 89.1%) を結晶性粉末として得た。

【0202】mp: 157.6-160.1°C

IR (KBr): 3301, 1673, 1652, 1639 cm⁻¹^H-NMR (d₆-DMSO) δ : 1.2-1.5 (1H, m), 1.6-1.8 (3H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 2.55-2.8 (1H, m), 3.0-3.3 (3H, m), 3.25 (3H, s), 3.3-3.4 (2H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.1-4.3 (1H, m), 4.86 (1H, d, J=17Hz), 4.99 (1H, d, J=17Hz), 7.25 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.46

(1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.8-8.0

(1H, br)

MS (APCI) m/z: 412 (M⁺+1)元素分析: C₁₈H₂₂ClN₃O₄S·0.3H₂O

計算値 C; 51.81, H; 5.46, N; 10.07

分析値 C; 51.73, H; 5.25, N; 9.99

【0203】実施例2

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・2-ヒドロキシ-6-ニトロアニリド

mp: 242.2-243.4°C

IR (KBr): 3288, 3276, 1683, 1652, 1639 cm⁻¹^H-NMR (d₆-DMSO) δ : 1.3-1.6 (1H, m), 1.6-2.0 (3H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.15-4.4 (1H, m), 4.88 (1H, d, J=17Hz), 5.02 (1H, d, J=17Hz), 7.1-7.4 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=2Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 9.7 (1H, br), 10.3-10.9 (1H, br)MS (APCI) m/z: 491 (M⁺+1)元素分析: C₂₁H₁₉ClN₃O₆S·0.2H₂O

計算値 C; 51.01, H; 3.95, N; 11.33

分析値 C; 51.19, H; 3.96, N; 11.08

【0204】実施例3

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・(5-メチルチアゾール-2-イル)アミド

mp: >250°C

IR (KBr): 1700, 1664 cm⁻¹^H-NMR (d₆-DMSO) δ : 1.3-1.6 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.6-2.9 (2H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.89 (1H, d, J=17Hz), 5.02 (1H, d, J=17Hz), 7.12 (1H, s), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.48 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 11.96 (1H, s)MS (APCI) m/z: 451 (M⁺+1)元素分析: C₁₉H₁₉ClN₃O₃S₂·0.2H₂O

計算値 C; 50.20, H; 4.30, N; 12.33

分析値 C; 50.06, H; 4.14, N; 12.22

【0205】実施例4

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・(エトキシカルボニルメチル)アミド

mp: 119.8-121.2°C

IR (KBr): 3293, 1662, 1644 cm⁻¹^H-NMR (d₆-DMSO) δ : 1.19 (3H, t, J=7.1Hz), 1.3-1.6 (1H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 2.6-2.85 (1H, m), 2.4-2.6 (1H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.82 (2H, q, J=5.9Hz),

(48) 01-139574 (P2001-E74

3.85-4.0 (1H, m), 4.09 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.15-4.3 (1H, m), 4.87 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=1.9\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.47 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.31 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$)

MS (APCI) m/z: 440 (M^++1)

【0206】実施例5

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(ベンズイミダゾール-2-イル) アミド

mp: >260°C

IR (KBr): 3272, 1689, 1656, 1635 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.4-1.7 (1H, m), 1.7-2.1 (3H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.0-7.1 (2H, m), 7.26 (1H, dd, $J=1.9\text{Hz}$, 8Hz), 7.3-7.6 (3H, m), 7.71 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 1.6 (1H, s), 12.1 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 470 (M^++1)

元素分析: $C_{22}H_{20}ClN_5O_3S \cdot 1.0H_2O$

計算値 C: 54.15, H: 4.54, N: 14.35

分析値 C: 54.23, H: 4.16, N: 14.25

【0207】実施例6

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。5-クロロ-3-[2-オキソ-2-[4-(4-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボニル) ピペリジン-1-イル] エチル]-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン

mp: 182.4-184.2°C

IR (KBr): 3409, 1673, 1658, 1625 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.3-1.6 (1H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 2.4-3.4 (6H, m), 3.6-3.85 (2H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.05-4.1 (1H, m), 4.1-4.4 (2H, m), 4.89 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.20 (1H, s), 7.2-7.5 (7H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

MS (APCI) m/z: 496 (M^++1)

元素分析: $C_{26}H_{26}ClN_3O_3S \cdot 0.3H_2O$

計算値 C: 62.28, H: 5.35, N: 8.38

分析値 C: 62.39, H: 5.22, N: 8.42

【0208】実施例7

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。5-クロロ-3-[2-[4-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル) ピペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン

mp: 208.6-211.4°C

IR (KBr): 3434, 1660, 1625 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.3-1.6 (1H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 2.6-2.9 (3H, m), 2.9-3.4 (2H, m), 3.5-3.7 (2H,

m), 3.8-4.05 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.53 (1H, br), 4.68 (1H, br), 4.8-5.1 (2H, m), 6.7-6.9 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 5.5 (1H, br), 7.6-7.8 (1H, m)

MS (APCI) m/z: 530 (M^++1)

元素分析: $C_{26}H_{26}ClN_3O_5S \cdot 0.3H_2O$

計算値 C: 58.32, H: 5.38, N: 7.85

分析値 C: 58.17, H: 5.25, N: 7.82

【0209】実施例8

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。

【0210】1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(4, 5-ジヒドロチアゾール-2-イル) アミド

mp: 140.5-143.2°C

IR (KBr): 3409, 1687, 1658, 1619 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.2-1.5 (1H, m), 1.5-2.0 (3H, m), 2.5-2.9 (2H, m), 3.0-3.3 (3H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 3.85-4.0 (1H, m), 4.15-4.3 (1H, m), 4.87 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=1.9\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.5 (1H, br)

MS (APCI) m/z: 439 (M^++1)

【0211】実施例9

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。

【0212】1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(5-メチルピラゾール-3-イル) アミド

mp: 256.6-257.7°C

IR (KBr): 3538, 3457, 1695, 1644 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.3-1.6 (1H, m), 1.6-2.0 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.6-2.8 (2H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.9-4.05 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.88 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.64 (1H, s), 7.25 (1H, dd, $J=1.9\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.48 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.9 (1H, br)

MS (APCI) m/z: 435 (M^++1)

【0213】実施例10

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] -ピペリジン-4-カルボン酸・[5-(1,1-ジメチルエチル) イソオキサゾール-3-イル] アミド

mp: 212.2-215.1°C

IR (KBr): 3251, 1687, 1660, 1633 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.29 (9H, s), 1.3-2.0 (4H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.88 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=1.9\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.47 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 11.0 (1H, s)

(49) 01-139574 (P2001-1) 普

MS (APCI) m/z: 477 (M⁺+1)

【0214】実施例11

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・3-クロロ-2-メチルアニリド

mp: 260.1-262.6°C

IR (KBr): 3245, 1673, 1660 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.65 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.22 (3H, s), 2.6-2.9 (2H, m), 3.05-3.4 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=17Hz), 5.02 (1H, d, J=17Hz), 7.1-7.35 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 9.59 (1H, br)

MS (APCI) m/z: 478 (M⁺+1)元素分析: C₂₂H₂₁Cl₂N₃O₃S

計算値 C: 55.24, H: 4.42, N: 8.78

分析値 C: 55.25, H: 4.42, N: 8.70

【0215】実施例12

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・4-(2-ヒドロキシエチル) アニリド

mp: 153.8-157.2°C

IR (KBr): 3453, 3428, 1675, 1652 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.65 (1H, m), 1.7-1.95 (3H, m), 2.5-2.8 (4H, m), 3.05-3.3 (1H, m), 3.45-3.65 (2H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.61 (1H, t, J=5.1Hz), 4.89 (1H, d, J=17Hz), 5.03 (1H, d, J=17Hz), 7.05-7.2 (2H, m), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.45-7.55 (3H, m), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 9.87 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 474 (M⁺+1)

【0216】実施例13

下記の化合物を実施例1と同様にして得た

1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・2-(4-スルファモイルフェニル) エチルアミド

mp: 227.1-229.4°C

IR (KBr): 3307, 1675, 1660, 1643 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.2-1.8 (4H, m), 2.2-2.5 (1H, m), 2.5-2.9 (4H, m), 3.0-3.3 (2H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.1-4.3 (1H, m), 4.86 (1H, d, J=17Hz), 4.99 (1H, d, J=17Hz), 7.2-7.5 (6H, m), 7.6-7.8 (3H, m), 7.8-8.0 (1H, m)

MS (APCI) m/z: 537 (M⁺+1)元素分析: C₂₃H₂₅ClN₄O₅S₂

計算値 C: 51.44, H: 4.69, N: 10.43

分析値 C: 51.06, H: 4.70, N: 10.20

【0217】実施例14

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-

クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・4-フルオロー-3-トリフルオロメチルアニリド

mp: 245.2-247.1°C

IR (KBr): 3320, 1671, 1658, 1631 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.35-1.65 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.5-2.9 (2H, m), 3.05-3.4 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=17Hz), 5.04 (1H, d, J=17Hz), 7.26 (1H, d, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.4-7.6 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.8-7.95 (1H, m), 8.14 (1H, dd, J=2.3Hz, 6.5Hz), 10.33 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 516 (M⁺+1)元素分析: C₂₂H₁₈ClF₄N₃O₃S

計算値 C: 51.22, H: 3.52, N: 8.14

分析値 C: 50.95, H: 3.46, N: 8.06

【0218】実施例15

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・4-フェノキシアニリド

mp: 214.5-217.4°C

IR (KBr): 3289, 1671, 1654 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.4-1.65 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.5-2.85 (3H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=17Hz), 5.04 (1H, d, J=17Hz), 6.9-7.05 (4H, m), 7.09 (1H, t, J=7.3Hz), 7.26 (1H, d, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.3-7.4 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=1.9Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 10.0 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 522 (M⁺+1)元素分析: C₂₇H₂₄ClN₃O₄S

計算値 C: 62.12, H: 4.63, N: 8.05

分析値 C: 61.97, H: 4.61, N: 7.96

【0219】実施例16

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・4-ベンゾイルアニリド

mp: 243.8-246.1°C

IR (KBr): 3291, 1675, 1654 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-2.0 (4H, m), 2.6-2.85 (2H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=17Hz), 5.04 (1H, d, J=17Hz), 7.26 (1H, d, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.45-7.9 (11H, m), 10.4 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 534 (M⁺+1)元素分析: C₂₈H₂₄ClN₃O₄S·0.6H₂O

計算値 C: 61.73, H: 4.66, N: 7.71

分析値 C: 61.66, H: 4.61, N: 8.05

【0220】実施例17

(50) 01-139574 (P2001-娃查

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・2-(4-メトキシフェニル) エチルアミド

mp: 216.4-217.5°C

IR (KBr): 3289, 1675, 1656, 1614 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.3-1.55 (1H, m), 1.6-1.8 (3H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 3.0-3.4 (3H, m), 3.72 (3H, s), 3.8-4.0 (1H, m), 4.1-4.3 (1H, m), 4.87 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.8-8.0 (1H, m)

MS (APCI) m/z : 488 ($M^+ + 1$)

元素分析: $C_{24}H_{26}ClN_3O_4S$

計算値 C: 59.07, H: 5.37, N: 8.61

分析値 C: 58.90, H: 5.35, N: 8.57

【0221】実施例18

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(3-エトキシカルボニル) プロピルアミド

mp: 190.4-192.1°C

IR (KBr): 3295, 1725, 1691, 1660, 1654 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.25-1.55 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 2.55-2.8 (1H, m), 3.0-3.2 (3H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.05 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.15-4.35 (1H, m), 4.87 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.8-8.0 (1H, m)

MS (APCI) m/z : 468 ($M^+ + 1$)

元素分析: $C_{21}H_{26}ClN_3O_5S$

計算値 C: 53.90, H: 5.60, N: 8.98

分析値 C: 53.55, H: 5.58, N: 8.98

【0222】実施例19

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(2-ヒドロキシ-2-フェニル) エチルアミド

mp: 194.4-195.9°C

IR (KBr): 3428, 3413, 1725, 1691, 1660, 1644 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.2-1.5 (1H, m), 1.55-1.8 (3H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 2.55-2.75 (1H, m), 3.0-3.4 (3H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.1-4.3 (1H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 4.86 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.99 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.45 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 7.2-7.4 (6H, m), 7.46 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.8-8.0 (1H, m)

MS (APCI) m/z : 456 ($M-18$) $^{+} + 1$

元素分析: $C_{23}H_{24}ClN_3O_4S$

計算値 C: 58.28, H: 5.10, N: 8.87

分析値 C: 58.04, H: 5.10, N: 8.74

【0223】実施例20

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(5-フェニルピラゾール-3-イル) アミド

mp: 126.4-130.0°C

IR (KBr): 3438, 3413, 1691, 1675, 1660 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.3-2.2 (4H, m), 2.75-3.0 (1H, m), 3.1-3.4 (1H, m), 3.8-4.1 (2H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.8-5.2 (2H, m), 6.76 (1H, s), 7.2-7.35 (1H, m), 7.4-7.55 (4H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.8-7.9 (1H, m)

MS (APCI) m/z : 496 ($M^+ + 1$)

元素分析: $C_{23}H_{24}ClN_3O_4S$

計算値 C: 58.28, H: 5.10, N: 8.87

分析値 C: 58.04, H: 5.10, N: 8.74

【0224】実施例21

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(3-メトキシピリジン-6-イル) アミド

mp: 235.2-237.1°C

IR (KBr): 3280, 1673, 1654 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.3-1.65 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.5-2.85 (2H, m), 3.05-3.3 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.7-6.9 (1H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.4-7.6 (1H, m), 7.65-7.8 (1H, m), 7.85-8.0 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 9.98 (1H, s)

MS (APCI) m/z : 461 ($M^+ + 1$)

元素分析: $C_{21}H_{21}ClN_4O_4S \cdot 0.4\text{H}_2O$

計算値 C: 53.88, H: 4.69, N: 11.97

分析値 C: 53.96, H: 4.49, N: 11.91

【0225】実施例22

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(5-クロロベンズオキサゾール-2-イル) アミド

mp: 227.8-230.0°C

IR (KBr): 3205, 1691, 1660, 1637 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.3-2.0 (4H, m), 2.6-3.0 (2H, m), 3.0-3.4 (1H, m), 3.85-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.2-7.4 (1H, m), 7.48 (1H, br), 7.6-7.8 (3H, m), 11.9 (1H, br)

MS (APCI) m/z : 505 ($M^+ + 1$)

(51) 01-139574 (P2001-74)

元素分析: $C_{22}H_{18}Cl_2N_3O_4S \cdot 0.6H_2O$

計算値 C; 51.19, H; 3.75, N; 10.85

分析値 C; 51.27, H; 3.85, N; 10.97

【0226】実施例23

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・(ナフタレン-1-イル)アミド

mp: 188.0-191.2°C

IR (KBr): 3249, 1656 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.4-1.75 (1H, m), 1.8-2.1 (3H, m), 2.6-3.0 (2H, m), 3.1-3.4 (1H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 4.3-4.5 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.4-7.6 (4H, m), 7.6-7.85 (3H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 8.0-8.2 (1H, m), 9.95 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 480 ($M^+ + 1$)元素分析: $C_{25}H_{22}ClN_3O_3S \cdot 0.4H_2O$

計算値 C; 59.49, H; 5.85, N; 7.43

分析値 C; 59.50, H; 5.87, N; 7.48

【0227】実施例24

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・3-アセチルアニリド

mp: 204.0-207.1°C

IR (KBr): 3291, 1697, 1679, 1641 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.4-1.7 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.50 (3H, s), 2.5-2.9 (2H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.8-5.1 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.4-7.6 (2H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 7.8-8.0 (1H, m), 8.21 (1H, s), 10.1 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 472 ($M^+ + 1$)元素分析: $C_{23}H_{22}ClN_3O_4S \cdot 0.4H_2O$

計算値 C; 57.65, H; 4.80, N; 8.77

分析値 C; 57.56, H; 4.76, N; 8.57

【0228】実施例25

下記の化合物を製造例2と同様にして得た。1-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・グリシリド

mp: 213.1-215.3°C

IR (KBr): 3305, 1644 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.3-1.6 (1H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 2.4-2.6 (1H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.76 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.8-4.1 (1H, m), 4.15-4.3 (1H, m), 4.87 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 12.5 (1H, br)

MS (APCI) m/z: 412 ($M^+ + 1$)

【0229】実施例26

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・(6-ヒドロキシ-3-メトキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-イルメチル)アミド

mp: 204.5-207.1°C

IR (KBr): 3345, 1675, 1658, 1635 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.3-1.9 (8H, m), 2.5-3.2 (9H, m), 3.70 (3H, s), 3.8-4.0 (1H, m), 4.1-4.35 (1H, m), 4.86 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.00 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.6-6.7 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.60 (1H, br), 7.69 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

MS (APCI) m/z: 559 ($M^+ + 1$)元素分析: $C_{28}H_{32}ClN_3O_5S \cdot 0.4H_2O$

計算値 C; 59.49, H; 5.85, N; 7.43

分析値 C; 59.50, H; 5.87, N; 7.48

【0230】実施例27

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)アミド

mp: 201.2-203.8°C

IR (KBr): 3428, 1691, 1654 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.3-1.65 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.41 (3H, s), 2.6-2.95 (2H, m), 3.1-3.4 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.2-7.3 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.6-7.8 (3H, m), 12.3 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 501 ($M^+ + 1$)元素分析: $C_{23}H_{21}ClN_3O_3S_2 \cdot 0.3H_2O$

計算値 C; 54.55, H; 4.30, N; 11.06

分析値 C; 54.52, H; 4.23, N; 10.99

【0231】実施例28

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・4-クロロ-2-メチルアニリド

mp: 260.4-262.7°C

IR (KBr): 3253, 1671, 1654, 1608 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.3-1.65 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.6-2.9 (2H, m), 3.05-3.35 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=2.2\text{Hz}$, 8.2Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.38 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 478 ($M^+ + 1$)元素分析: $C_{22}H_{21}Cl_2N_3O_3S \cdot 0.2H_2O$

(52) 01-139574 (P2001-74)

計算値 C; 54.82, H; 4.47, N; 8.72

分析値 C; 54.85, H; 4.40, N; 8.69

【0232】実施例29

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[（5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル）アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・5-クロロ-2-ヒドロキシアニリド

mp: 255.1-256.2°C

IR (KBr): 3305, 1660, 1644 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-2.0 (4H, m), 2.6-3.0 (2H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.85-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.88 (1H, d, J=17Hz), 5.03 (1H, d, J=17Hz), 6.86 (1H, d, J=8.6Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.7Hz, 8.3Hz), 7.48 (1H, d, J=1.7Hz), 7.70 (1H, d, J=8.3Hz), 8.00 (1H, d, J=2.4Hz), 9.24 (1H, s), 10.16 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 480 (M⁺+1)元素分析: C₂₁H₁₉Cl₂N₃O₄S

計算値 C; 52.51, H; 3.99, N; 8.75

分析値 C; 52.56, H; 4.17, N; 8.79

【0233】実施例30

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[（5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル）アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・（n-デカン-1-イル）アミド

mp: 178.0-179.2°C

IR (KBr): 3295, 1679, 1658, 1641 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.8-0.9 (3H, m), 1.2-1.5 (17H, m), 1.6-1.8 (3H, m), 2.25-2.5 (1H, m), 2.5-2.8 (1H, m), 2.9-3.2 (3H, m), 3.85-4.0 (1H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 4.86 (1H, d, J=17Hz), 4.99 (1H, d, J=17Hz), 7.25 (1H, dd, J=2Hz, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, J=2Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.75-7.85 (1H, m)

MS (APCI) m/z: 494 (M⁺+1)元素分析: C₂₅H₃₆ClN₃O₃S

計算値 C; 60.77, H; 7.34, N; 8.50

分析値 C; 60.67, H; 7.39, N; 8.48

【0234】実施例31

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[（5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル）アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・3-ベンゾイルアニリド

mp: 217.7-219.0°C

IR (KBr): 3320, 1654 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-2.0 (4H, m), 2.6-2.85 (2H, m), 3.05-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.89 (1H, d, J=17Hz), 5.03 (1H, d, J=17Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.35-7.8 (9H, m), 7.85-8.0 (1H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 10.21 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 534 (M⁺+1)

【0235】実施例32

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[（5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル）アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・（5-アセチル-4-メチルチアゾール-2-イル）アミド

mp: >260°C

IR (KBr): 3434, 1689, 1660, 1643 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.6 (1H, m), 1.65-2.0 (3H, m), 2.48 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.6-2.9 (2H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.89 (1H, d, J=17Hz), 5.02 (1H, d, J=17Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz), 7.48 (1H, d, J=1.8Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 12.6 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 493 (M⁺+1)

【0236】実施例33

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[（5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル）アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・（2-ニトロピリジン-5-イル）アミド

mp: 247.2-250.6°C

IR (KBr): 3280, 1675, 1654 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.6 (1H, m), 1.6-2.0 (3H, m), 2.6-3.0 (2H, m), 3.05-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.89 (1H, d, J=17Hz), 5.03 (1H, d, J=17Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.48 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 8.33 (1H, d, J=9.3Hz), 8.61 (1H, dd, J=2.7Hz, 9.3Hz), 9.18 (1H, d, J=2.7Hz), 11.3 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 476 (M⁺+1)元素分析: C₂₀H₁₈ClN₃O₅S·0.2H₂O

計算値 C; 50.10, H; 3.87, N; 14.41

分析値 C; 50.02, H; 3.77, N; 14.42

【0237】実施例34

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[（5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル）アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・（5-ヒドロキシナフタレン-1-イル）アミド

mp: 182.4-187.6°C

IR (KBr): 3453, 3253, 1660, 1654, 1644 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.4-1.7 (1H, m), 1.75-2.1 (3H, m), 2.6-3.0 (2H, m), 3.05-3.4 (1H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 4.25-4.45 (1H, m), 4.91 (1H, d, J=17Hz), 5.04 (1H, d, J=17Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.2-7.55 (5H, m), 7.55-7.8 (2H, m), 7.95-8.05 (1H, m), 9.83 (1H, s), 10.17 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 495 (M⁺+1)

【0238】実施例35

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[（5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル）アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸・（インダゾール-6-イル）アミド

(53) 01-139574 (P2001-p) 違合

mp: 214.0-215.8°C

IR (KBr): 3361, 3232, 1679, 1654, 1616 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.4-1.7 (1H, m), 1.8-2.1 (3H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 3.8-4.15 (2H, m), 4.25-4.45 (1H, m), 4.92 (1H, d, J=17Hz), 5.05 (1H, d, J=17Hz), 5.87 (2H, br), 6.68 (1H, dd, J=1.7Hz, 8.6Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.45-7.55 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 8.16 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 470 (M⁺+1)元素分析: C₂₂H₂₀ClN₅O₃S·1.3H₂O

計算値 C: 53.56, H: 4.62, N: 14.20

分析値 C: 53.63, H: 4.36, N: 14.15

【0239】実施例36

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・4-ヒドロキシ-2-メチルアニリド

mp: 146.6-149.1°C

IR (KBr): 3453, 3289, 1673, 1654 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.4-1.65 (1H, m), 1.65-2.0 (3H, m), 2.08 (3H, s), 2.5-2.85 (2H, m), 3.1-3.4 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.89 (1H, d, J=17Hz), 5.02 (1H, d, J=17Hz), 6.5-6.65 (2H, br), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 9.12 (1H, s), 9.2-9.4 (1H, br)

MS (APCI) m/z: 536 (M⁺+1)

【0240】実施例37

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・2-ヒドロキシ-4-メチルアニリド

mp: 186.4-187.4°C

IR (KBr): 3515, 3305, 1656 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.6 (1H, m), 1.65-2.0 (3H, m), 2.18 (3H, s), 2.6-2.9 (2H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.89 (1H, d, J=17Hz), 5.03 (1H, d, J=17Hz), 6.75 (2H, s), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.48 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 9.19 (1H, s), 9.50 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 460 (M⁺+1)

【0241】実施例38

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・4-メトキシペニジルアミド

mp: 223.1-226.9°C

IR (KBr): 3297, 1656, 1637, 1614 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.6 (1H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 2.35-2.55 (1H, m), 2.55-2.8 (1H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.85-4.05 (1H, m), 4.21 (2H, d, J=5.8Hz), 4.25-4.45 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 5.00 (1H, d, J=17Hz), 6.88 (1H, d, J=8.6Hz), 7.17 (1H, d, J=8.6Hz), 7.25 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, J=1.9Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 8.31 (1H, t, J=5.8Hz)

MS (APCI) m/z: 474 (M⁺+1)

元素分析: C₂₃H₂₄ClN₅O₄S

計算値 C: 58.28, H: 5.10, N: 8.87

分析値 C: 58.07, H: 5.05, N: 8.85

【0242】実施例39

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・2,4-ジクロロベンジルアミド

mp: 248.1-250.3°C

IR (KBr): 3291, 1668, 1654, 1635 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.6 (1H, m), 1.6-1.95 (3H, m), 2.4-2.8 (2H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.15-4.35 (3H, m), 4.88 (1H, d, J=17Hz), 5.00 (1H, d, J=17Hz), 7.2-7.5 (4H, m), 7.61 (1H, dd, J=2Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 8.4-8.5 (1H, m)

MS (APCI) m/z: 514 (M⁺+1)元素分析: C₂₂H₂₀Cl₂N₃O₃S

計算値 C: 51.53, H: 3.93, N: 8.19

分析値 C: 51.21, H: 3.88, N: 8.37

【0243】実施例40

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・3-クロロベンジルアミド

mp: 205.2-207.8°C

IR (KBr): 3272, 1668, 1656 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.55 (1H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 2.4-2.8 (2H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.2-4.4 (3H, m), 4.29 (2H, d, J=5.9Hz), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 5.01 (1H, d, J=17Hz), 7.15-7.4 (5H, m), 7.47 (1H, dd, J=1.9Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 8.44 (1H, t, J=5.9Hz)

MS (APCI) m/z: 478 (M⁺+1)元素分析: C₂₂H₂₁Cl₂N₃O₃S

計算値 C: 55.24, H: 4.42, N: 8.78

分析値 C: 55.13, H: 4.38, N: 8.71

【0244】実施例41

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(ピリジン-4-イル) アミド

mp: >250°C

IR (KBr): 3313, 1691, 1662, 1635 cm⁻¹

(54) 01-139574 (P2001-`74

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-2.0 (4H, m), 2.4-2.9 (2H, m), 3.0-3.4 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=17Hz), 5.03 (1H, d, J=17Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.4-7.8 (4H, m), 8.3-8.5 (2H, m), 10.36 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 431 (M⁺+1)

元素分析: C₂₀H₁₉ClN₄O₃S·0.5H₂O

計算値 C: 54.61, H: 4.58, N: 12.74

分析値 C: 54.86, H: 4.51, N: 12.35

【0245】実施例42

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・2-メトキシアニリド

mp: 205.6-209.0°C

IR (KBr): 3284, 1708, 1656 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.35-1.6 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.5-2.9 (2H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.89 (1H, d, J=17Hz), 5.03 (1H, d, J=17Hz), 6.8-7.1 (3H, m), 7.2-7.35 (1H, m), 7.4-7.6 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m), 9.11 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 460 (M⁺+1)

元素分析: C₂₂H₂₂ClN₃O₄S·0.2H₂O

計算値 C: 57.00, H: 4.87, N: 9.06

分析値 C: 56.90, H: 4.83, N: 8.94

【0246】実施例43

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(ピリジン-2-イル) アミド

mp: 153.9-156.9°C

IR (KBr): 3257, 1687, 1652 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.6 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.89 (1H, d, J=17Hz), 5.03 (1H, d, J=17Hz), 7.0-7.15 (1H, m), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.48 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.7-7.85 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=8.3Hz), 8.31 (1H, dd, J=1.0Hz, 4.8Hz), 10.51 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 431 (M⁺+1)

【0247】実施例44

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(ピリジン-3-イル) アミド

mp: 215.2-217.4°C

IR (KBr): 3268, 1687, 1673, 1639 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.35-1.65 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.55-2.85 (2H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.9-4.1

(1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=17Hz), 5.04 (1H, d, J=17Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 8.0-8.1 (1H, m), 8.25 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.6Hz), 8.76 (1H, d, J=2.3Hz), 10.18 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 431 (M⁺+1)

元素分析: C₂₀H₁₉ClN₄O₃S·0.2H₂O

計算値 C: 55.29, H: 4.50, N: 12.89

分析値 C: 55.27, H: 4.44, N: 12.67

【0248】実施例45

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・2-フェニルエチルアミド

mp: 194.4-195.1°C

IR (KBr): 3295, 1673, 1650 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.5 (1H, m), 1.6-1.8 (3H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 2.55-2.8 (3H, m), 3.0-3.4 (3H, m), 3.85-4.0 (1H, m), 4.15-4.3 (1H, m), 4.86 (1H, d, J=17Hz), 4.99 (1H, d, J=17Hz), 7.1-7.35 (6H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.85-8.05 (1H, m)

MS (APCI) m/z: 458 (M⁺+1)

元素分析: C₂₃H₂₄ClN₃O₃S·0.2H₂O

計算値 C: 59.85, H: 5.33, N: 9.10

分析値 C: 59.89, H: 5.21, N: 9.07

【0249】実施例46

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・ベンジルアミド

mp: 179.4-180.9°C

IR (KBr): 3291, 1673, 1658, 1643 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.35-1.6 (1H, m), 1.65-1.9 (3H, m), 2.4-2.8 (2H, m), 3.05-3.25 (1H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.29 (2H, d, J=5.8Hz), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 5.01 (1H, d, J=17Hz), 7.2-7.4 (6H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 8.3-8.5 (1H, m)

MS (APCI) m/z: 444 (M⁺+1)

元素分析: C₂₂H₂₂ClN₃O₃S·0.2H₂O

計算値 C: 59.04, H: 5.04, N: 9.39

分析値 C: 59.02, H: 4.94, N: 9.35

【0250】実施例47

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・2-(インドール-3-イル) エチルアミド

mp: 140.7-142.6°C

IR (KBr): 3307, 1650 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.55 (1H, m), 1.6-1.85 (3

(5) 01-139574 (P2001-574)

H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 2.55-2.9 (3H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 5.00 (1H, d, J=17Hz), 6.9-7.2 (3H, m), 7.2-7.4 (2H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 7.9-8.05 (1H, m), 10.8 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 497 (M⁺+1)元素分析: C₂₂H₂₂ClN₃O₃S·0.2H₂O

計算値 C: 59.04, H: 5.04, N: 9.39

分析値 C: 59.02, H: 4.94, N: 9.35

【0251】実施例48

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・3, 4-ジクロロベンジルアミド

mp: 232.3-236.6°C

IR (KBr): 3284, 1671, 1658, 1643 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.6 (1H, m), 1.65-1.9 (3H, m), 2.4-2.8 (2H, m), 3.05-3.30 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (3H, m), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 5.01 (1H, d, J=17Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.55 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.3Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 8.47 (1H, t, J=5.9Hz)

MS (APCI) m/z: 512 (M⁺+1)元素分析: C₂₂H₂₀Cl₂N₃O₃S

計算値 C: 51.53, H: 3.93, N: 8.19

分析値 C: 51.48, H: 3.92, N: 8.33

【0252】実施例49

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・2, 4-ジメトキシベンジルアミド

mp: 223.1-226.4°C

IR (KBr): 3278, 1675, 1660, 1643 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-1.55 (1H, m), 1.6-1.9 (3H, m), 2.4-2.75 (2H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.85-4.05 (1H, m), 4.16 (2H, d, J=5.6Hz), 4.15-4.35 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 5.00 (1H, d, J=17Hz), 6.48 (1H, dd, J=2.3Hz, 8.3Hz), 6.54 (1H, d, J=2.3Hz), 7.04 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, t, J=5.6Hz)

MS (ESI) m/z: 526 (M⁺+22)元素分析: C₂₄H₂₆ClN₃O₅S·0.2H₂O

計算値 C: 56.79, H: 5.24, N: 8.28

分析値 C: 56.80, H: 5.23, N: 8.43

【0253】実施例50

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(3-メチルビ

リジン-6-イル) アミド塩酸塩

mp: 232.4-235.0°C

IR (KBr): 3415, 1689, 1650, 1614 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.35-2.1 (4H, m), 2.49 (3H, s), 2.6-3.0 (2H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.91 (1H, d, J=17Hz), 5.05 (1H, d, J=17Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.49 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.88 (1H, d, J=8.7Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.7Hz), 8.35-8.45 (1H, m), 12.0 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 445 (M-36)⁺+1元素分析: C₂₁H₂₂Cl₂N₄O₃S·1.4H₂O

計算値 C: 49.79, H: 4.93, N: 11.06

分析値 C: 49.97, H: 4.85, N: 10.68

【0254】実施例51

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(キノリン-6-イル) アミド

mp: 167.7-170.1°C

IR (KBr): 3270, 1679, 1652 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.4-1.7 (1H, m), 1.8-2.1 (3H, m), 2.7-3.0 (2H, m), 3.1-3.35 (1H, m), 3.95-4.2 (1H, m), 4.3-4.45 (1H, m), 4.92 (1H, d, J=17Hz), 5.05 (1H, d, J=17Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.50 (1H, d, J=1.9Hz), 7.6-7.75 (2H, m), 7.9-8.1 (3H, m), 8.56 (1H, d, J=6.0Hz), 9.33 (1H, s), 10.06 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 481 (M⁺+1)元素分析: C₂₁H₂₂Cl₂N₄O₃S·1.4H₂O

計算値 C: 49.79, H: 4.93, N: 11.06

分析値 C: 49.97, H: 4.85, N: 10.68

【0255】実施例52

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・4-ジエチルアミノアニリド塩酸塩

mp: 196.4-199.0°C

IR (KBr): 3453, 1679, 1650 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.02 (6H, t, J=7Hz), 1.35-1.65 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.55-2.85 (2H, m), 3.1-3.35 (1H, m), 3.35-3.6 (4H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=17Hz), 5.04 (1H, d, J=17Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.3Hz), 7.48 (1H, d, J=1.9Hz), 7.6-7.9 (5H, m), 10.4 (1H, br), 12.4 (1H, br)

MS (ESI) m/z: 501 (M-36)⁺+1元素分析: C₂₅H₃₀Cl₂N₄O₃S·2.2H₂O

計算値 C: 52.03, H: 6.01, N: 9.71

分析値 C: 51.75, H: 5.64, N: 9.64

(56) 01-139574 (P2001-E訂替)

【0256】実施例53

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(1-クロロナフタレン-4-イル) アミド

mp: 257.7-260.9°C

IR (KBr): 3249, 1673, 1648 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.45-1.7 (1H, m), 1.8-2.1 (3H, m), 2.7-3.0 (2H, m), 3.15-3.35 (1H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 4.25-4.45 (1H, m), 4.92 (1H, d, J=17Hz), 5.04 (1H, d, J=17Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.49 (1H, d, J=2.0Hz), 7.65-7.75 (5H, m), 8.1-8.3 (2H, m), 10.0 (1H, s)

MS (ESI) m/z: 514 (M⁺+1)

元素分析: C₂₅H₂₁Cl₂N₃O₃S·2.2H₂O

計算値 C: 58.37, H: 4.11, N: 8.17

分析値 C: 58.11, H: 4.12, N: 8.27

【0257】実施例54

下記の化合物を実施例1と同様にして得た。1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・アニリド

mp: 231.0-233.3°C

IR (KBr): 3307, 1677, 1637 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.3-2.0 (4H, m), 2.4-2.9 (2H, m), 3.0-3.4 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=17Hz), 5.03 (1H, d, J=17Hz), 6.9-7.1 (1H, m), 7.2-7.4 (3H, m), 7.45-7.5 (1H, m), 7.55-7.8 (3H, m), 9.95 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 430 (M⁺+1)

元素分析: C₂₁H₂₀ClN₃O₃S

計算値 C: 58.67, H: 4.69, N: 9.77

分析値 C: 58.33, H: 4.75, N: 9.61

【0258】実施例55

2-ベンズオキサゾリノン-3-酢酸 (300mg)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (455mg)、ジイソプロピルエチルアミン (1.35ml) と4-(チアゾール-2-イルカルバモイル) ピペリジン塩酸塩 (384mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 中の混合物を室温で一夜攪拌した。酢酸エチルと0.1N塩酸水溶液を反応混合物に加え、これを数分間攪拌した。分離した有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空留去し、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-酢酸-{4-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチルメチル]アミノメチル} ピペリジンを結晶性粉末として得た。酢酸エチル中4N塩化水素 (2ml) をこの粉末のクロロホルム中の溶液 (2ml) に加え、これを室温で1時間攪拌した。溶媒を真空留去し、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-酢酸-{4-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチルメチル]アミノメチル} ピペリジン塩酸塩 (464mg, 94.5%) を結晶性粉末として得た。

mp: 251.2-253.6°C

IR (KBr): 3153, 1662 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.4-1.6 (1H, m), 1.6-2.0 (3H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.79 (1H, d, J=17Hz), 4.93 (1H, d, J=17Hz), 7.0-7.3 (4H, m), 7.36 (1H, d, J=7.0Hz), 7.47 (1H, d, J=3.5Hz), 12.2 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 387 (M⁺+1)

【0259】実施例56

下記の化合物を実施例55と同様にして得た。1-[(2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボン酸・(チアゾール-2-イル) アミド

mp: 244.8-246.5°C

IR (KBr): 3251, 3201, 1685, 1662, 1644 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.35-1.6 (1H, m), 1.6-2.0 (3H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 5.00 (1H, d, J=17Hz), 7.1-7.25 (3H, m), 7.25-7.4 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=3.6Hz), 7.65 (1H, d, J=7.8Hz), 12.2 (1H, s)

MS (APCI) m/z: 403 (M⁺+1)

元素分析: C₁₈H₁₈N₄O₃S₂·0.4H₂O

計算値 C: 52.77, H: 4.63, N: 13.68

分析値 C: 52.81, H: 4.47, N: 13.63

【0260】実施例57

1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-カルボキシアルデヒド (300mg)、C-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル] メチルアミン (173mg) と酢酸 (58mg) のジクロロメタン (4ml) 中の混合物を室温で0.5時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (281mg) を反応混合物に加え、これを室温で一夜攪拌した。酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液を反応混合物に加え、これを数分間攪拌した。分離した有機層を水と食塩水で順次洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空留去し、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-酢酸-{4-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチルメチル]アミノメチル} ピペリジンを結晶性粉末として得た。酢酸エチル中4N塩化水素 (2ml) をこの粉末のクロロホルム中の溶液 (2ml) に加え、これを室温で1時間攪拌した。溶媒を真空留去し、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-酢酸-{4-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチルメチル]アミノメチル} ピペリジン塩酸塩 (464mg, 94.5%) を結晶性粉末として得た。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.8-1.3 (2H, m), 1.35-2.75 (11H, m), 2.95-3.2 (2H, m), 3.3-3.45 (2H, m), 3.8-4.1 (1H, m), 4.1-4.3 (1H, m), 4.86 (1H, d, J=17Hz), 4.99 (1H, d, J=17Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.5 (5

(57) 01-139574 (P2001-#774)

H, m), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 8.4-8.6 (1H, br)
MS (APCI) m/z: 518 (M⁺-1)

【0261】実施例58

下記の化合物を実施例57と同様にして得た。5-クロロ-3-{2-[4-(ナフタレン-1-イルアミノメチル)ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン塩酸塩

mp: 154.3-158.1°C

IR (KBr): 3428, 1683, 1656 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.0-1.5 (2H, m), 1.8-2.2 (3H, m), 2.5-2.75 (1H, m), 3.0-3.25 (3H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 5.01 (1H, d, J=17Hz), 6.7-6.8 (1H, m), 7.2-7.5 (6H, m), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.75-7.9 (1H, m), 8.15-8.3 (1H, m)

MS (APCI) m/z: 466 (M⁺-36)⁺⁺¹

元素分析: C₂₅H₂₅Cl₂N₃O₂S·1.0H₂O

計算値 C: 57.69, H: 5.23, N: 8.07

分析値 C: 57.72, H: 5.18, N: 7.90

【0262】実施例59

下記の化合物を実施例57と同様にして得た。5-クロロ-3-{2-[4-(2-(6-メチルビペリジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチルアミノメチル)ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン二塩酸塩

mp: 74.5-80.2°C

IR (KBr): 3405, 1681, 1648 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.0-1.45 (2H, m), 1.75-2.2 (3H, m), 2.68 (3H, s), 2.55-2.8 (1H, m), 2.9-3.3 (4H, m), 3.4-3.6 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.88 (1H, d, J=17Hz), 5.02 (1H, d, J=17Hz), 5.3-5.45 (1H, m), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.45 (1H, d, J=1.9Hz), 7.55-7.8 (3H, m), 8.1-8.3 (1H, m), 9.21 (2H, br)

MS (APCI) m/z: 475 (M⁺-72)

【0263】実施例60

下記の化合物を実施例57と同様にして得た。5-クロロ-3-{2-[4-(2,4-ジクロロベンジルアミノメチル)ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン塩酸塩

mp: 89.4-95.1°C

IR (KBr): 3438, 1683, 1654 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.0-1.4 (2H, m), 1.7-2.2 (2H, m), 2.5-2.75 (1H, m), 2.85-3.25 (3H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.2-4.4 (3H, m), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 5.01 (1H, d, J=17Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.43 (1H, d, J=1.9Hz), 7.5-7.65 (1H, m), 7.65-7.85 (3H, m), 9.22 (2H, br)

MS (APCI) m/z: 498 (M⁺-37)

元素分析: C₂₂H₂₃Cl₄N₃O₂S·2.0H₂O

計算値 C: 46.25, H: 4.76, N: 7.35

分析値 C: 46.36, H: 4.38, N: 7.09

【0264】実施例61

下記の化合物を実施例57と同様にして得た。5-クロロ-3-{2-[4-(ベンジルアミノエチル)ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン塩酸塩

mp: >250°C

IR (KBr): 3446, 1683, 1668, 1650 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.9-1.1 (1H, m), 1.1-1.35 (1H, m), 1.5-1.8 (5H, m), 2.5-2.7 (1H, m), 2.8-3.2 (3H, m), 3.8-4.35 (4H, m), 4.86 (1H, d, J=17Hz), 4.99 (1H, d, J=17Hz), 7.25 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.35-7.65 (6H, m), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 9.39 (2H, br)

MS (APCI) m/z: 444 (M⁺-36)

元素分析: C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂S·0.8H₂O

計算値 C: 55.82, H: 5.83, N: 8.49

分析値 C: 55.86, H: 5.77, N: 8.33

【0265】実施例62

下記の化合物を実施例57と同様にして得た。5-クロロ-3-{2-[4-(4-ベンジルアミノビペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン

mp: 146.6-149.2°C

IR (KBr): 3370, 1695, 1646, 1639 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.05-1.5 (2H, m), 1.7-2.0 (2H, m), 2.55-2.95 (2H, m), 3.05-3.3 (1H, m), 3.65-3.95 (3H, m), 3.95-4.2 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 4.97 (1H, d, J=17Hz), 7.1-7.5 (7H, m), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz)

MS (APCI) m/z: 416 (M⁺)+1

元素分析: C₂₁H₂₂ClN₃O₂S·0.3H₂O

計算値 C: 59.86, H: 5.41, N: 9.97

分析値 C: 59.92, H: 5.29, N: 9.88

【0266】実施例63

下記の化合物を実施例57と同様にして得た。5-クロロ-3-{2-[4-(1-クロロナフタレン-4-イルアミノメチル)ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン塩酸塩

mp: 157.9-160.9°C

IR (KBr): 3423, 1683, 1654 cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.9-1.5 (2H, m), 1.8-2.2 (3H, m), 2.5-2.8 (1H, m), 3.05-3.25 (3H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 5.01 (1H, d, J=17Hz), 6.59 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.4-7.8 (5H, m), 8.07 (1H, d, J=1.3Hz, 8.3Hz), 8.25-8.4 (1H, m)

MS (APCI) m/z: 500 (M⁺-36)⁺⁺¹

【0267】実施例64

(01-139574 (P2001-74)

下記の化合物を実施例57と同様にして得た。5-クロロ-3-[2-[4-(2-(インドール-3-イル)エチル)アミノメチル]ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン塩酸塩

mp: 157.9-160.9°C

IR (KBr): 3397, 1679, 1650 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.0-1.5 (2H, m), 1.75-2.2 (3H, m), 2.55-2.8 (1H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.0-3.25 (5H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 4.88 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.02 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.95-7.15 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.6-7.75 (2H, m), 9.1-9.4 (2H, br)

MS (APCI) m/z: 483 (M-36)⁺+1

元素分析: $C_{25}H_{28}Cl_2N_4O_2S \cdot 2.0H_2O$

計算値 C: 54.05, H: 5.81, N: 10.09

分析値 C: 53.84, H: 5.46, N: 9.84

【0268】実施例65

下記の化合物を実施例57と同様にして得た。5-クロロ-3-[2-[4-(n-デカノ-1-イルアミノメチル)ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン塩酸塩

mp: 148.2-151.6°C

IR (KBr): 3446, 1689, 1650 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 0.8-2.1 (24H, m), 2.5-2.95 (5H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 4.88 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=1.9\text{Hz}$, 8.4Hz), 7.44 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.88 (2H, br)

MS (APCI) m/z: 480 (M-36)⁺+1

元素分析: $C_{25}H_{39}Cl_2N_3O_2S \cdot 0.7H_2O$

計算値 C: 56.74, H: 7.69, N: 7.94

分析値 C: 56.70, H: 7.77, N: 7.87

【0269】実施例66

5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-酢酸-4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ビペリジン (200mg) とスルホン酸水素カリウム (63mg) のトルエン (4ml) 中の混合物を攪拌しながら2.5時間還流した。酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液を反応混合物に加え、これを数分間攪拌した。分離した有機層を水と食塩水で順次洗浄し、ついで硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空留去し、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-酢酸-4-スチリルビペリジン (150mg, 78.3%) を結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 1.1-1.95 (5H, m), 2.3-2.55 (1H, m), 2.6-2.85 (1H, m), 3.05-3.3 (1H, m), 3.85-4.05 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.2-6.5 (1H, m), 7.15-7.5

(8H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

MS (APCI) m/z: 413 (M)⁺⁻+1

【0270】実施例67

3-[2-(1-ブロモアセチル)ビペリジン-4-イル]エチル]-5-クロロ-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン (270mg)、炭酸カリウム (407mg) と1-ナフチルアミン (111mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 中の混合物を室温で一夜攪拌した。酢酸エチルと水を反応混合物に加え、これを数分間攪拌した。分離した有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を真空除去し、油状の残留物を得て、これを、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合物 (3:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、5-クロロ-3-[2-(ナフタレン-1-イルアミノ)アセチル]ビペリジン-4-イル]エチル]-3H-ベンゾチアゾリン-2-オンを粉末として得た。酢酸エチル中4N塩化水素をこの粉末のクロロホルム中の溶液に加え、これを室温で攪拌した。溶媒を真空留去し、残留物を得て、これをジイソプロピルエーテルで粉碎し、沪取して、5-クロロ-3-[2-(ナフタレン-1-イルアミノ)アセチル]ビペリジン-4-イル]エチル]-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン塩酸塩 (53mg, 15.9%) を結晶性粉末として得た。

IR (KBr): 3446, 3423, 1685, 1652 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 0.9-1.3 (2H, m), 1.4-1.7 (3H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.5-2.75 (1H, m), 2.9-3.15 (1H, m), 3.9-4.1 (5H, m), 4.3-4.5 (1H, m), 6.5-6.65 (1H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.4-7.55 (3H, m), 7.65-7.85 (2H, m), 7.95-8.05 (1H, m)

MS (APCI) m/z: 480 (M⁺+1)

【0271】実施例68

5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-酢酸-4-アミノメチルビペリジン塩酸塩 (300mg)、p-トルエンスルホニルクロライド (152mg) とトリエチルアミン (405mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) 中の混合物を氷浴冷却下で1.5時間攪拌した。酢酸エチルと0.1N塩酸水溶液を反応混合物に加え、これを数分間攪拌した。分離した有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を真空除去し、油状の残留物を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物 (50:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、N-[{(1-[(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-イル)メチル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド (270mg, 68.3%) を結晶性粉末として得た。

mp: 97.2-100.1°C

IR (KBr): 3268, 1681, 1652 cm^{-1}

(59) 01-139574 (P2001-?74

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.8-1.3 (2H, m), 1.5-1.85 (3H, m), 2.39 (3H, s), 2.5-2.7 (3H, m), 2.9-3.15 (1H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 4.1-4.3 (1H, m), 4.84 (1H, d, J=17Hz), 4.96 (1H, d, J=17Hz), 7.24 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.5-7.75 (4H, m)

MS (APCI) m/z: 494 (M)⁺⁺元素分析: C₂₂H₂₄ClN₃O₄S₂·1.0H₂O

計算値 C: 51.61, H: 5.12, N: 8.21

分析値 C: 51.83, H: 4.89, N: 8.41

【0272】実施例69

下記の化合物を実施例68と同様にして得た。N-[{1-[{(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-イル}メチル]ナフタレン-1-イルスルホンアミド

mp: 217.2-218.6°C

IR (KBr): 3295, 1689, 1650 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.7-1.0 (1H, m), 1.0-1.25 (1H, m), 1.45-1.75 (3H, m), 2.6-3.05 (4H, m), 3.75-3.95 (1H, m), 4.05-4.25 (1H, m), 4.81 (1H, d, J=17Hz), 4.936 (1H, d, J=17Hz), 7.24 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.41 (1H, d, J=1.8Hz), 7.6-7.8 (4H, m), 8.0-8.2 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=8Hz), 8.67 (1H, d, J=8Hz)

MS (APCI) m/z: 530 (M)⁺

【0273】実施例70

{1-[{(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-イル}アセトアルデヒド (2.0 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 中の溶液にテトラヒドロフラン中 1.0 M フェニルマグネシウムブロミド溶液 (5.7 mL) を -70°C で攪拌しながら加えた。混合物を同一条件で 3 時間攪拌した。1 N 塩酸水溶液を反応混合物に加え、これを数分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を真空除去し、油状の残留物を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物 (50:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、5-クロロ-3-{2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン (1.26 g, 51.6%) を結晶性粉末として得た。

mp: 89.5-94.6°C

IR (KBr): 3446, 1683, 1652 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.1-1.4 (2H, m), 1.45-2.0 (6H, m), 2.5-2.75 (1H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.4-4.85 (4H, m), 6.90 (1H, d, J=1.9Hz), 7.13 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.3Hz), 7.2-7.4 (6H, m)

MS (APCI) m/z: 413 (M-18)⁺⁺元素分析: C₂₅H₃₉Cl₂N₃O₂S·0.7H₂O

計算値 C: 56.74, H: 7.69, N: 7.94

分析値 C: 56.70, H: 7.77, N: 7.87

【0274】実施例71

5-クロロ-3-{2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン (200 mg) と二酸化マンガン (2.0 g) のアセトン (8 mL) 中の混合物を室温で 6 時間攪拌し、硫酸マグネシウムとアセトンを反応混合物に加え、これを数分間攪拌した。不溶物を沪去した。沪液と洗液を真空除去し、油状の残留物を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物 (100:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、5-クロロ-3-{2-[4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-3H-ベンゾチアゾリン-2-オン (140 mg, 70.3%) を結晶性粉末として得た。

mp: 84.5-88.1°C

IR (KBr): 3446, 1683, 1654 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.0-1.5 (2H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (1H, m), 2.55-2.8 (1H, m), 3.02 (2H, d, J=6.4Hz), 3.0-3.25 (1H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.15-4.35 (1H, m), 4.86 (1H, d, J=17Hz), 4.99 (1H, d, J=17Hz), 7.2-7.4 (1H, m), 7.4-7.75 (5H, m), 7.9-8.1 (2H, m)

MS (APCI) m/z: 428 (M)⁺⁺元素分析: C₂₂H₂₁ClN₃O₃S·0.7H₂O

計算値 C: 59.85, H: 5.11, N: 6.34

分析値 C: 59.83, H: 4.91, N: 6.34

【0275】組合せ化学合成による実施例

1-[{(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸と多種類 (254) のアミンとの結合

1-[{(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イル)アセチル]ビペリジン-4-カルボン酸 (17.7 mg, 0.05 mモル) のジメチルホルムアミド (DMF, 0.5 mL) 中の溶液に、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロホウ酸塩 (24.1 mg, 0.075 mモル) とジイソプロピルエチルアミン (9.4 mg, 0.075 mモル) を攪拌しながら室温で加えた。混合物を同一条件で 1 時間攪拌後、それぞれのアミン (0.055 mモル) を加えた。生じた混合物を 50°C で一夜攪拌し、室温まで冷却した。

【0276】これらのそれぞれの反応混合物 (DMF 中 0.1 M 溶液) を、さらに精製することなく、生物学的評価 (試験管内のヒトのNPY-Y5レセプター結合検定) 用の試料として提供した。その理由としては、出発酸、アミンおよび試薬が NPY-Y5レセプターに対する親和性を示さないことを既に試験済みであるからである。これらは、ジメチルスルホキシド (DMSO) との

(60) 01-139574 (P2001-74

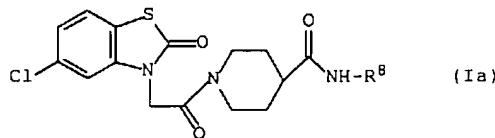
それぞれの濃度に希釈後、評価に用いられた。

【0277】組合せ化学合成による実施例を、下記の三種の化学式にそれぞれ対応する下記の表1～表16、表17～表18および表19～表20に示す。

【0278】(1)式(Ia)で表される化合物は、下記の表1～表16に示す下記の実施例にしたがって得られた。

【0279】

【化87】

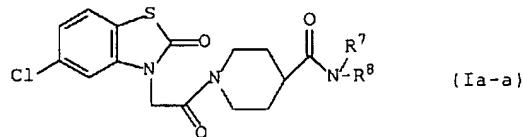


【0280】(式中、R⁸は表1～表16に定義の通りである。各実施例において、化合物(Ia)のR⁸を表1～表16に示す。)

(2)式(Ia-a)で表される下記の化合物は、下記の表17～表18に示す下記の実施例にしたがって得られた。

【0281】

【化88】

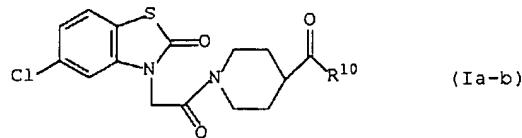


【0282】(式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ表17～表18に定義の通りである。各実施例において、化合物(Ia-a)のR⁷およびR⁸を表17～表18に示す。)

(3)式(Ia-b)で表される下記の化合物は、下記の表19～表20に示す下記の実施例にしたがって得られた。

【0283】

【化89】

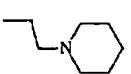
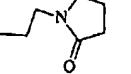
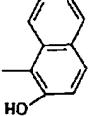
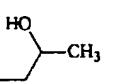
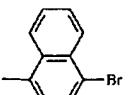
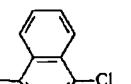
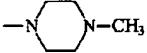
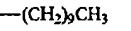
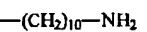
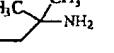
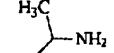
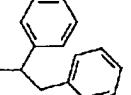


【0284】(式中、R¹⁰は表19～表20に定義の通りである。各実施例において、化合物(Ia-b)のR¹⁰を表19～表20に示す。)

【0285】

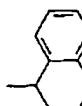
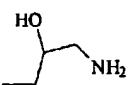
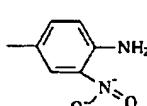
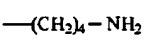
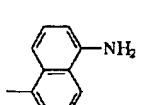
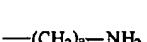
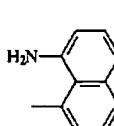
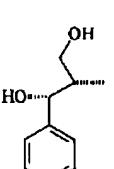
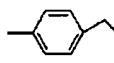
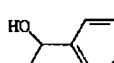
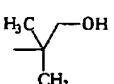
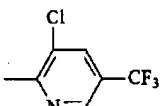
【表1】

(61) 01-139574 (P2001-款BN74

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	

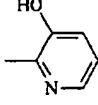
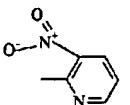
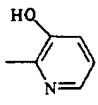
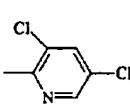
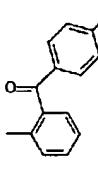
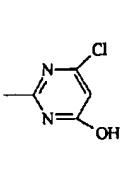
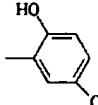
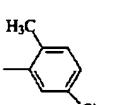
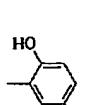
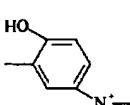
【表2】

(62) 01-139574 (P2001-0074)

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
86		87	
88		89	
90		91	
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	

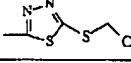
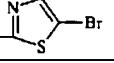
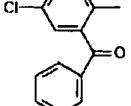
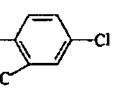
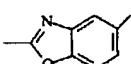
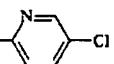
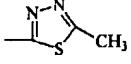
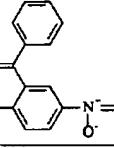
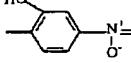
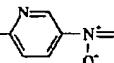
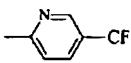
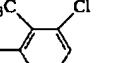
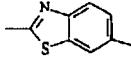
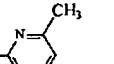
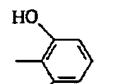
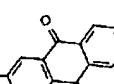
【表3】

(63) 01-139574 (P 2001-欲j74)

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	

【表4】

(64) 01-139574 (P2001-%遙査

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	

【表5】

(65) 01-139574 (P2001-%74)

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
128		129	
130	$-(\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{H}$	131	
132		133	
134		135	
136	$-(\text{CH}_2)_2\text{SH}$	137	
138		139	
140		141	

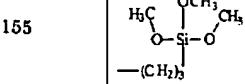
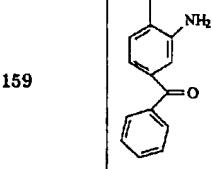
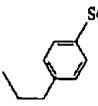
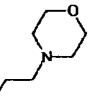
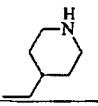
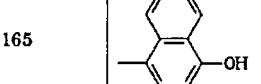
【表6】

(66) 01-139574 (P 2001-%174

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	
150		151	
152			
153		154	

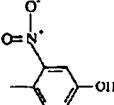
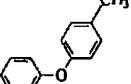
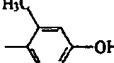
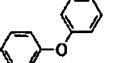
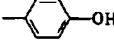
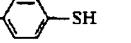
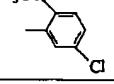
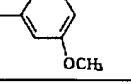
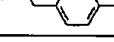
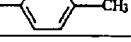
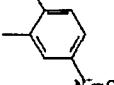
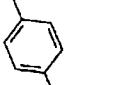
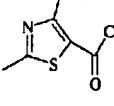
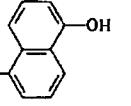
【表7】

(67) 01-139574 (P 2001-序查

実施例 No.	R8	実施例 No.	-R8
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

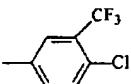
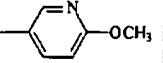
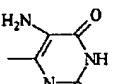
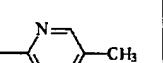
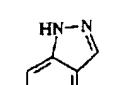
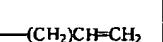
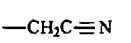
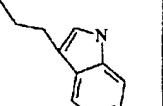
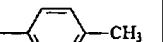
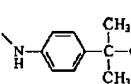
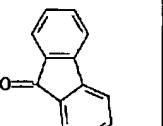
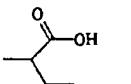
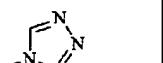
【表8】

(68) 01-139574 (P2001-%74

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	

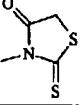
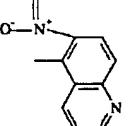
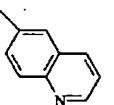
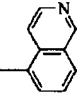
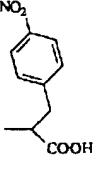
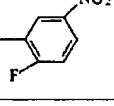
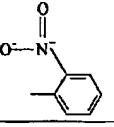
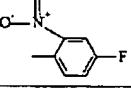
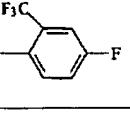
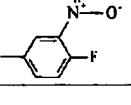
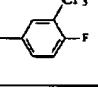
【表9】

(59) 01-139574 (P2001-%序番

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	

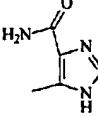
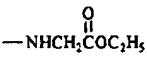
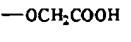
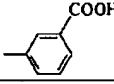
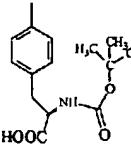
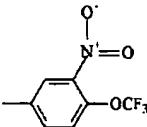
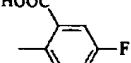
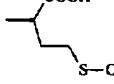
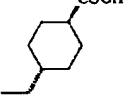
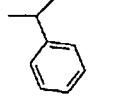
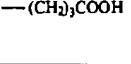
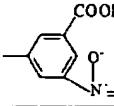
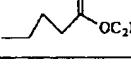
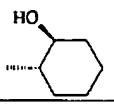
【表10】

(70) 01-139574 (P2001-e74)

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	

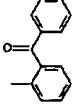
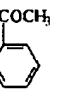
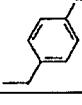
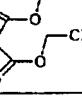
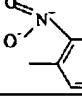
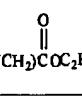
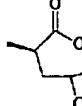
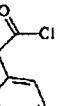
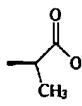
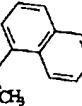
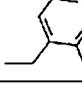
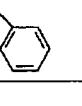
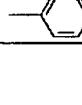
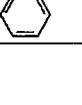
【表11】

(71) 01-139574 (P 2001-s74)

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	

【表12】

(72) 01-139574 (P 2001-0074)

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	

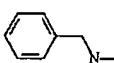
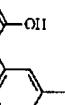
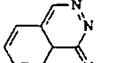
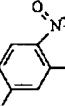
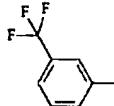
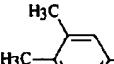
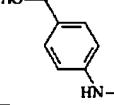
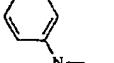
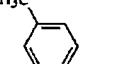
【表13】

(73) 01-139574 (P 2001-%暗)

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
235			
236		237	
238		239	
240		241	
242		243	
244		245	
246			

【表14】

(74) 01-139574 (P 2001-%露)

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

【表15】

(75) 01-139574 (P2001-款B查)

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	

【表16】

(76))01-139574 (P2001-`僑沓

実施例 No.	-R8	実施例 No.	-R8
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	

【表17】

(77) 01-139574 (P2001-74)

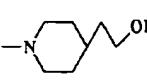
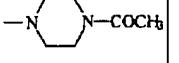
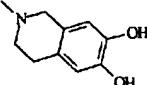
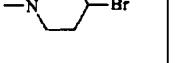
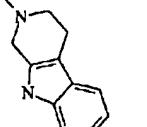
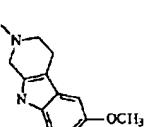
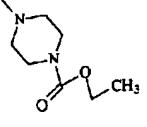
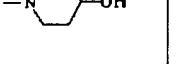
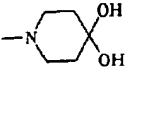
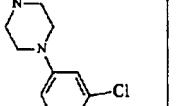
実施例 No.	-R7	-R8
291		
292	$-\text{CH}_3$	
293		
294		
295		
296	$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$
297	$-\text{CH}_3$	
298	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
299		

【表18】

実施例 No.	-R7	-R8
300		
301	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
302	$-\text{CH}_3$	

【表19】

(78) 01-139574 (P 2001-0(74)

実施例 No.	-R10	実施例 No.	-R10
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	

【表20】

(79) 01-139574 (P 2001-0.74)

実施例 No.	-R10	実施例 No.	-R10
315			
316		317	
318		319	
320		321	
322		323	
324		325	

【0286】下記の化合物を実施例380と同様にして得た。

【0287】実施例326

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-(1-(1-ヒドロキシ-5-メトキシインダン-1-イル)メチルアミノカルボキシ)ビペリジン-1-イル)-2-オキソ]エチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 553 (M⁺+23), 512 (M⁺-18)

NMR (CDCl₃): 1.6-3.6 (14H, m), 3.78 (3H, s), 3.99 (1H, d, J=13.7Hz), 4.45 (1H, d, J=13.7Hz), 4.71 (2H, s), 6.27 (1H, t, J=5.6Hz), 6.78-6.83 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.09-7.16 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m)

【0288】実施例327

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-(1-(1-ヒドロキシ-6-メトキシインダン-1-イル)メチルアミノカルボキシ)ビペリジン-1-イル)-2-オキソ]エチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 512 (M⁺-18)

NMR (CDCl₃): 1.6-2.1 (4H, m), 2.2-2.5 (2H, m), 2.6-2.9 (4H, m), 3.1-3.7 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.96 (1H, d, J=13.2Hz), 4.46 (1H, d, J=13.4Hz), 4.72 (2H, s), 6.28 (1H, br, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00

(1H, d, J=1.9Hz), 7.05-7.16 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz)

【0289】実施例328

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-(2-(ジメトキシエチルアミノカルボニル)ビペリジン-1-イル)-2-オキソ]エチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 464 (M⁺+23)

NMR (CDCl₃): 1.55-2.05 (4H, m), 2.3-2.39 (1H, m), 2.81 (1H, t, J=11.0Hz), 3.22 (1H, t, J=11.0Hz), 3.40 (6H, s), 3.40 (2H, q, J=5.2Hz), 3.98 (1H, d, J=13.6Hz), 4.37 (1H, t, J=5.2Hz), 4.48 (1H, d, J=13.6Hz), 4.71 (2H, s), 5.78 (1H, t, J=5.2Hz), 7.00 (1H, d, J=1.9Hz), 7.14 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.3Hz), 7.34 (1H, d, J=8.3Hz)

【0290】実施例329

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-(2-(ベンゾイミダゾール-1-イル)エチルアミノカルボニル)ビペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 498 (M⁺), 499 (M⁺+1), 500 (M⁺+2), 501 (M⁺+3)

NMR (DMSO-D₆): 1.2-1.85 (4H, m), 2.2-2.4 (1H, br),

(80) 01-139574 (P 2001-0#74

2.63 (1H, t, J=11.3Hz), 3.0-3.2 (1H, br), 3.4-3.5 (2H, m), 3.90 (1H, d, J=13.6Hz), 4.19 (1H, d, J=3.6Hz), 4.33 (2H, t, J=5.5Hz), 4.92 (2H, ABq, J=1 7.0Hz, 25.8Hz), 7.16-7.31 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=1.9Hz), 7.58-7.72 (3H, m), 8.01 (1H, t, J=5.5Hz), 8.13 (1H, s)

【0291】実施例330

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(3-(ベンゾイミダゾール-1-イル)プロビルアミノカルボニル)ビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン
MS (APCI) m/z: 512 (M⁺), 513 (M⁺+1), 514 (M⁺+2), 515 (M⁺+3)
NMR (DMSO-D₆): 1.3-1.55 (1H, m), 1.63-1.8 (3H, m), 1.94 (2H, quintet, J=6.8Hz), 2.3-2.5 (1H, m), 2.68 (1H, t, J=11.4Hz), 3.0-3.25 (3H, m), 3.94 (1H, d, J=12.0Hz), 4.26 (2H, d, J=6.8Hz), 4.27 (1H, d, J=12.0Hz), 4.94 (2H, ABq, J=17.0Hz, 25.6Hz), 7.15-7.31 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=1.9Hz), 7.55-7.72 (3H, m), 7.96 (1H, t, J=5.4Hz), 8.24 (1H, s)

【0292】実施例331

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(ベンゾイミダゾール-2-イル)メチルアミノカルボニルビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン
MS (APCI) m/z: 484 (M⁺+1), 486 (M⁺+3)
NMR (DMSO-D₆): 1.15-1.95 (4H, m), 2.2-2.8 (2H, m), 3.16 (1H, t, J=11.8Hz), 3.97 (1H, d, J=13.6Hz), 4.27 (1H, d, J=13.6Hz), 4.50 (2H, d, J=5.5Hz), 4.95 (2H, ABq, J=16.8Hz, 26.4Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz), 7.45-7.6 (3H, m), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 8.54 (1H, t, J=5.4Hz), 12.18 (1H, s)

【0293】実施例332

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(3-イミダゾール-1-イル)プロビルアミノカルボニル)ビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン
MS (APCI) m/z: 462 (M⁺+1), 464 (M⁺+3)
NMR (CDCl₃): 1.5-2.1 (4H, m), 1.93 (2H, quintet, J=6.8Hz), 2.2-2.4 (1H, m), 2.74 (1H, t, J=11.4Hz), 3.18 (2H, t, J=6.8Hz), 3.19 (1H, t, J=11.4Hz), 3.93 (1H, d, J=13.6Hz), 4.45 (1H, d, J=13.6Hz), 4.75 (2H, ABq, J=16.5Hz, 31.5Hz), 6.44 (1H, t, J=5.8Hz), 6.93 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=1.8Hz), 7.05 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.3Hz), 7.33 (1H, d, J=8.3Hz), 7.47 (1H, s)

【0294】実施例333

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(1-トリチルイミダゾール-1-イル)メチルアミノカルボニル]ベンゾチアゾリン

ビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン

生成物をさらに精製することなく以後の反応に用いた。

【0295】

【0296】実施例334

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(2-イミダゾール-4-イル)エチルアミノカルボニル)ビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 448 (M⁺+1)

NMR (DMSO-D₆): 1.3-1.8 (4H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 2.74 (1H, t, J=11.4Hz), 2.6-2.6 (3H, m), 3.0-3.4 (3H, m), 3.93 (1H, d, J=13.7Hz), 4.24 (1H, d, J=13.7Hz), 4.93 (2H, ABq, J=17.1Hz, 25.9Hz), 6.78 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J=1.92Hz, 8.36Hz), 7.49 (2H, d, J=9.3Hz), 7.69 (1H, d, J=8.36Hz), 7.91 (1H, t, J=5.58Hz), 11.78 (1H, br, s)

【0297】実施例335

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(2-ヒドロキシ-2-(2-メチルビペリジン-6-イル)エチルアミノカルボニル)ビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 489 (M⁺+1)

NMR (DMSO-D₆): 1.2-1.8 (4H, br), 2.45 (3H, s), 2.3-2.55 (1H, br), 2.67 (1H, t, J=11.4Hz), 3.05-3.25 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.92 (1H, d, J=13.5Hz), 4.22 (1H, d, J=13.5Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 4.93 (2H, ABq, J=16.8Hz, 26.0Hz), 5.56 (1H, d, J=4.8Hz), 7.12 (1H, d, J=7.6Hz), 7.2-7.35 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=1.9Hz), 7.62-7.73 (2H, m), 7.78 (1H, br, s)

【0298】実施例336

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(2-メチルビペリジン-6-イル)メチルアミノカルボニル)ビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 459 (M⁺+1)

NMR (DMSO-D₆): 1.35-1.57 (1H, m), 1.7-1.9 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.71 (1H, t, J=11.5Hz), 3.17 (1H, d, J=0.8Hz), 3.96 (1H, d, J=12.2Hz), 4.32 (2H, d, J=5.77Hz), 4.94 (2H, ABq, J=17.2Hz, 25.9Hz), 7.03 (1H, d, J=7.6Hz), 7.11 (1H, d, J=7.6Hz), 7.25 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, J=1.8Hz), 7.6-7.72 (2H, m), 8.46 (1H, br, s)

【0299】実施例337

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロビペリジン-4-イル)アミノカルボニル)ビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 503 (M⁺+1)

(81) 01-139574 (P2001- 普

NMR (DMSO-D₆): 1.0-2.35 (5H, m), 2.6-3.5 (4H, m), 3.8-4.35 (2H, m), 4.8-5.1 (1H, m), 7.25 (1H, dd, J=8.46Hz, 1.82Hz), 7.48 (1H, d, J=1.82Hz), 7.70 (1H, d, J=8.46Hz)

【0300】実施例338

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(ベンゾ-1,5-クラウン-5-4'-イル)アミノカルボニル}ビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 620 (M⁺), 621 (M⁺+1), 622 (M⁺+2), 623 (M⁺+3)

NMR (DMSO-D₆): 1.4-1.6 (1H, m), 1.7-1.95 (3H, m), 2.5-2.8 (2H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.60 (8H, s), 3.7-3.8 (4H, m), 3.9-4.1 (5H, m), 4.31 (1H, d, J=13.0Hz), 4.96 (2H, ABq, J=16.9Hz, 27.8Hz), 6.87 (1H, d, J=8.7Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.2Hz, 8.7Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.33 (1H, d, J=2.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.0Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 9.81 (1H, s)

【0301】実施例339

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-((1R, 2S)-2-ヒドロキシインダン-1-イル)アミノカルボニル}ビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 486 (M⁺+1), 487 (M⁺+2), 488 (M⁺+3), 489 (M⁺+4)

NMR (DMSO-D₆): 1.4-2.0 (4H, m), 2.55-3.25 (5H, m), 3.98 (1H, d, J=13.1Hz), 4.30 (1H, d, J=13.1Hz), 4.42 (1H, m), 4.8-5.25 (4H, m), 7.1-7.3 (5H, m), 7.48 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.85 (1H, d, J=8.7Hz)

【0302】実施例340

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-((1S, 2R)-2-ヒドロキシインダン-1-イル)アミノカルボニル}ビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 486 (M⁺+1), 487 (M⁺+2), 488 (M⁺+3), 489 (M⁺+4)

NMR (DMSO-D₆): 1.4-2.0 (4H, m), 2.55-3.25 (5H, m), 3.98 (1H, d, J=13.4Hz), 4.30 (1H, d, J=12.9Hz), 4.42 (1H, m), 4.8-5.25 (4H, m), 7.1-7.35 (5H, m), 7.48 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=13.5Hz), 7.85 (1H, d, J=8.4Hz)

【0303】実施例341

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(4-(インドール-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチルアミノカルボニルビペリジン-1-イル}ベンゾチアゾリン塩酸塩

MS (APCI) m/z: 580 (M⁺), 581 (M⁺+1)

NMR (DMSO-D₆): 1.3-4.3 (22H, m), 4.95 (2H, ABq, J=

17.0Hz, 24.5Hz), 6.94-7.15 (3H, m), 7.25 (1H, d, J=8.4Hz), 7.36 (1H, d, J=7.9Hz), 7.47 (1H, s), 7.70 (2H, d, J=8.4Hz), 8.42 (1H, t, J=5.4Hz), 10.63 (1H, br, s), 10.91 (1H, s)

【0304】実施例342

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 3-ベンゾチアゾール-3 (2H)-イル)アセチル]-N-[(1-ヒドロキシ-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル]ビペリジン-4-カルボキサミド

mp: 80-83°C

ESI/MS: 566 [M+Ma]⁺

NMR (CDCl₃, δ): 1.50-3.70 (15H, m), 3.79 (3H, s), 3.94-4.00 (1H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 4.72 (2H, s), 6.19 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J=2.6Hz, 8.4Hz), 6.98-7.26 (5H, m), 7.34 (1H, d, J=8.4Hz)

【0305】実施例343

1-[(5-クロロ-2-オキソ-1, 3-ベンゾチアゾール-3 (2H)-イル)アセチル]-N-(3-メトキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-イル)ビペリジン-4-カルボキサミド

mp: 228-233°C

ESI/MS: 550 [M+Ma]⁺

NMR (CDCl₃, δ): 1.20-4.35 (18H, m), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 5.00 (1H, d, J=17Hz), 6.64-6.60 (2H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.25 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.72-7.78 (1H, m)

【0306】実施例344

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-((3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)カルボニル}ビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 533 (M⁺), 534 (M⁺+1), 535 (M⁺+2), 536 (M⁺+3)

NMR (CDCl₃): 1.6-2.2 (5H, m), 2.75-3.0 (2H, m), 3.1-3.4 (5H, m), 3.6-3.85 (4H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 4.72 (2H, ABq, J=16.4Hz, 25.9Hz), 6.7-7.4 (7H, m)

【0307】実施例345

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-ベンジルビペリジン-1-イル)エチル]-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン

MS (APCI) m/z: 402 (M⁺+1), 403 (M⁺+2), 404 (M⁺+3), 405 (M⁺+4), NMR (CDCl₃): 2.4-2.55 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.54-3.67 (4H, m), 4.69 (2H, s), 7.0 (1H, d, J=1.8Hz), 7.13 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.3Hz), 7.2-7.4 (6H, m)

【0308】実施例346

(82) 01-139574 (P2001-74)

N-{1-[5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル]アセチル}ピペリジン-4-イルメチル-N-[1-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル]カルバミン酸第三級ブチルをFR235150の製造と同様にして得た。mp: 96-102°C
ESI/MS: 652 [M+Na]⁺

NMR (CDCl₃, δ): 1.00-4.00 (26H, m), 3.77 (3H, s), 4.49-4.72 (4H, m), 5.10-5.40 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=2.6Hz, 8.4Hz), 6.97-7.16 (5H, m), 7.33 (1H, d, J=2.4Hz, 8.4Hz)

【0309】実施例347

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(ホルミルメチルアミノカルボニル)ピペリジン-1-イル}-2-オキソ]エチル]ベンゾチアゾリン(200mg)と1-アミノナフタレン(72.3mg)の塩化メチレン(8m1)中の溶液に酢酸(3.5mg)を加えた。混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(14.5mg)を攪拌しながら室温で加えた。攪拌を同一条件で1.5時間続けた。塩化メチレンを真空除去し、残留物に酢酸エチルと希釈した水酸化ナトリウム水溶液を攪拌しながら加えた。分離した有機層を水で二回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去して、非晶質塊を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物(30:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含む画分を合わせ、溶媒を真空留去して、5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(1-第三級ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)エチル]ベンゾチアゾリン(1.07g)を油状物として得た。

MS (APCI) m/z: 297 (M⁺+1-Boc)

NMR (CDCl₃): 1.08-1.3 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.6-1.8 (5H, m), 2.70 (2H, t, J=12.3Hz), 3.95 (2H, t, J=7.3Hz), 4.0-4.2 (2H, m), 7.0 (1H, d, J=1.9Hz), 7.15 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.3Hz), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz)

【0311】実施例349

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(1-第三級ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)エチル]ベンゾチアゾリン(2.35g)の酢酸エチル(10m1)中の溶液に、酢酸エチル中4N塩化水素(14.9m1)を攪拌しながら室温で加えた。混合物を同一条件で2時間攪拌した。反応混合物から溶媒を真空留去し、残留物に重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルを攪拌しながら加えた。有機層を食塩水と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去して、5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ベンゾチアゾリン(1.67g)を結晶として得た。

MS (APCI) m/z: 297 (M⁺+1), 299 (M⁺+3)

NMR (CDCl₃): 1.1-1.33 (2H, m), 1.4-1.55 (1H, m), 1.65 (2H, q, J=7.7Hz), 1.79 (2H, d, J=13.9Hz), 1.94 (1H, s), 2.61 (2H, dt, J=2.3Hz, 9.8Hz), 3.09 (2H, d, J=12.1Hz), 3.95 (2H, t, J=7.7Hz), 7.01 (1H, d, J=1.9Hz), 7.14 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.3Hz), 7.34 (1H, d, J=8.3Hz)

【0312】実施例350

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)エチル-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン(1.0g)と1-クロロエチルクロロホルメート(0.56m1)のジクロロエタン(20m1)中の混合物を攪拌しながら8.5時間還流した。反応混合物から溶媒を真空留去して、中間生成物を得て、これにメタノール(20m1)を加えた。混合物を攪拌しながら1時間還流した。メタノールを真空除去し、生じた残留物を希塩酸水溶液に溶解した。混合物水溶液を酢酸エチルで洗浄し、重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで二回抽出した。合わせた抽出物を食塩水と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒

【0310】実施例348

5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン(1.58g)のジメチルホルムアミド(DMF、15m1)中の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%懸濁、0.34g)を攪拌しながら氷浴内で冷却下に少しづつ加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌し、氷浴内に再度冷却した。冷却溶液にp-トルエンスルホン酸2-[1-

(第三級ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル(3.1g)のDMF(10m1)中の溶液を10°C以下で攪拌しながら滴下した。混合物を室温で0.5時間、50°Cで7時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで二回抽出した。合わせた抽出物を食塩水と水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去し、油状物を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物(100:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含む画分を合わせ、溶媒を真空留去して、5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(1-第三級ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)エチル]ベンゾチアゾリン(1.07g)を油状物として得た。

MS (APCI) m/z: 297 (M⁺+1-Boc)

NMR (CDCl₃): 1.08-1.3 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.6-1.8 (5H, m), 2.70 (2H, t, J=12.3Hz), 3.95 (2H, t, J=7.3Hz), 4.0-4.2 (2H, m), 7.0 (1H, d, J=1.9Hz), 7.15 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.3Hz), 7.35 (1H, d, J=8.3Hz)

【0311】実施例349

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(1-第三級ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)エチル]ベンゾチアゾリン(2.35g)の酢酸エチル(10m1)中の溶液に、酢酸エチル中4N塩化水素(14.9m1)を攪拌しながら室温で加えた。混合物を同一条件で2時間攪拌した。反応混合物から溶媒を真空留去し、残留物に重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルを攪拌しながら加えた。有機層を食塩水と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去して、5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]エチルベンゾチアゾリン(1.67g)を結晶として得た。

MS (APCI) m/z: 297 (M⁺+1), 299 (M⁺+3)

NMR (CDCl₃): 1.1-1.33 (2H, m), 1.4-1.55 (1H, m), 1.65 (2H, q, J=7.7Hz), 1.79 (2H, d, J=13.9Hz), 1.94 (1H, s), 2.61 (2H, dt, J=2.3Hz, 9.8Hz), 3.09 (2H, d, J=12.1Hz), 3.95 (2H, t, J=7.7Hz), 7.01 (1H, d, J=1.9Hz), 7.14 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.3Hz), 7.34 (1H, d, J=8.3Hz)

【0312】実施例350

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)エチル-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン(1.0g)と1-クロロエチルクロロホルメート(0.56m1)のジクロロエタン(20m1)中の混合物を攪拌しながら8.5時間還流した。反応混合物から溶媒を真空留去して、中間生成物を得て、これにメタノール(20m1)を加えた。混合物を攪拌しながら1時間還流した。メタノールを真空除去し、生じた残留物を希塩酸水溶液に溶解した。混合物水溶液を酢酸エチルで洗浄し、重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで二回抽出した。合わせた抽出物を食塩水と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒

(83) 01-139574 (P2001-74)

を真空除去して、5-クロロ-2-オキソ-3-[2-ビペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン(0.51g)を結晶として得た。
MS (APCI) m/z: 312 (M⁺+1), 313 (M⁺+2), 314 (M⁺+3), 315 (M⁺+4), NMR (DMSO-D₆): 2.65-2.85 (4H, m), 3.1-3.7 (1H, br), 3.4-3.6 (4H, m), 4.91 (2H, s), 7.25 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.45 (1H, d, J=1.9Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz)

【0313】実施例351

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(ビペリジン-4-イル)エチル]ベンゾチアゾリン(701mg)とトリエチルアミン(286.8mg)の塩化メチレン(15mL)中の溶液に、臭化プロモアセチル(0.226mL)の塩化メチレン(5mL)中の溶液を攪拌しながら5°C以下で15分間かけて滴下した。混合物を同一条件で1時間、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を真空除去し、生じた残留物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を重炭酸ナトリウム水溶液、食塩水と水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去して、非晶質塊を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物(100:1)を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含む画分を合わせ、溶媒を真空留去して、5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(1-プロモアセチル)ビペリジン-4-イル)エチル]ベンゾチアゾリン(270.2mg)を油状物として得た。

MS (APCI) m/z: 417 (M⁺), 418 (M⁺+1), 419 (M⁺+2), 420 (M⁺+3)

NMR (CDCl₃): 1.2-1.45 (2H, m), 1.5-2.0 (5H, m), 2.63 (1H, td, J=12.9Hz, 2.7Hz), 3.10 (1H, t, J=12.2Hz), 3.8-4.05 (5H, m), 4.58 (1H, d, J=13.3Hz), 7.00 (1H, d, J=1.8Hz), 7.16 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.3Hz), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz)

【0314】実施例352

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-ビペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン(250mg)、(3-アセチルフェニル)カルバミン酸4-ニトロフェニル(289mg)とトリエチルアミン(100mg)のDMF(5mL)中の混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を重炭酸ナトリウム水溶液で二回、さらに食塩水と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去し、結晶を得て、これをメタノールから再結晶して、5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(3-アセチルアニリノカルボニル)ビペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン(237.2mg)を淡褐色結晶として得た。

MS (APCI) m/z: 473 (M⁺+1), 474 (M⁺+2), 475 (M⁺+3)

NMR (DMSO-D₆): 2.56 (3H, s), 3.52 (4H, s), 3.64 (4

H, s), 5.00 (2H, s), 7.26 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.41 (1H, t, J=7.8Hz), 7.50 (1H, d, J=2.0Hz), 7.57 (1H, d, J=7.8Hz), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.80 (1H, d, J=7.8Hz), 8.06 (1H, s), 8.86 (1H, s)

【0315】実施例353

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-(3-アセトアミドアニリノカルボニル)ビペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリンをFR236351の製造と同様にして得た。

MS (APCI) m/z: 488 (M⁺+1)

NMR (DMSO-D₆): 2.06 (3H, s), 3.49 (4H, s), 3.57 (4H, s), 4.98 (2H, s), 7.14 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.49 (1H, d, J=2.0Hz), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.80 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.85 (1H, s)

【0316】実施例354

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-(3-フェニルスルホニルアミドアニリノカルボニル)ビペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリンをFR236351の製造と同様にして得た。

MS (APCI) m/z: 586 (M⁺), 587 (M⁺+1), 588 (M⁺+2)

NMR (DMSO-D₆): 3.47 (4H, s), 3.59 (4H, s), 4.99 (2H, s), 6.55-7.80 (12H, m), 8.65 (1H, s), 10.20 (1H, s)

【0317】実施例355

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-(3-(1-アグマンチルアミノカルボニル)アニリノカルボニル)ビペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリンをFR236351の製造と同様にして得た。

MS (APCI) m/z: 608 (M⁺), 609 (M⁺+1), 610 (M⁺+2)

NMR (DMSO-D₆): 1.66 (6H, s), 2.06 (9H, s), 3.50 (4H, s), 3.60 (4H, s), 4.99 (2H, s), 7.2-7.8 (8H, m), 8.76 (1H, s)

【0318】実施例356

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-(2,2-ジメトキシエチルアミノカルボニル)ビペリジン-1-イル)-2-オキソ]エチル]ベンゾチアゾリン(531.6mg)のアセトン(10.5mL)中の溶液に6N塩酸(0.55mL)を攪拌しながら室温で加えた。混合物を同一条件で3時間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で中和後、アセトンを真空除去した。残留物を酢酸エチルで二回抽出し、抽出物を水で洗浄した。乾燥し、溶媒を除去して、5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-(ホルミルメチルアミノカルボニル)ビペリジン-1-イル)-2-オキソ]エチル]ベンゾチアゾリン(215.1mg)を非晶質塊として得て、これを、不安定であるのでさらに精製することなく、以後の反応に用いた。

MS (APCI) m/z: 396 (M⁺+1)

(84) 01-139574 (P2001-款; z74)

NMR (CDCl₃): 9.67 (1H, s, -CHO)

【0319】実施例357

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(1-トリチルイミダゾール-4-イル)メチルアミノカルボニルビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン (550mg) の95%トリフルオロ酢酸 (6mL: TFA=5.7mL, H₂O=0.3mL) 中の溶液を20°Cで1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を真空除去し、残留物を重炭酸ナトリウム水溶液で中和した。混合物を6N塩酸で再び酸性にし、酢酸エチルで洗浄した。分離した水層を重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで二回抽出した。抽出物を食塩水と水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空除去し、非晶質塊を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物 (20:1~10:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含む画分を合わせ、溶媒を真空除去し、非晶質塊 (202.6mg) を得て、これをジイソプロピルエーテル内で攪拌し、粉末を得た。沪取後、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、5-クロロ-2-オキソ-3-[2-{4-(イミダゾール-4-イル)メチルアミノカルボニルビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリン (173.2mg) を黄色粉末として得た。

MS (APCI) m/z: 434 (M⁺+1)

NMR (DMSO-D₆): 1.3-1.55 (1H, m), 1.65-1.85 (3H, m), 2.4-2.8 (2H, m), 3.0-3.2 (1H, m), 3.94 (1H, d, J=12.7Hz), 4.1-4.35 (3H, m), 4.94 (2H, ABq, J=17.0Hz, 26.8Hz), 6.90 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J=1.84Hz, 8.3Hz), 7.46 (1H, d, J=1.84Hz), 7.56 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.3Hz), 8.10 (1H, s), 11.87 (1H, br, s)

【0320】実施例358

5-クロロ-3-{2-[4-(1-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチルアミノメチルビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル}-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン塩酸塩をFR239365の製造と同様にして得た。

mp: 200-206°C

MS (APCI) m/z: 512 (M⁺+H-18)⁺

NMR (DMSO-D₆, δ): 0.90-3.80 (20H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=17Hz), 5.0 (1H, d, J=17Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=8.6Hz), 7.25 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz)

【0321】実施例359

5-クロロ-3-[2-[4-(3-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-イル)アミノメチルビペリジン-1-イ

ル]-2-オキソエチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン塩酸塩をFR239365の製造と同様にして得た。

mp: 113-分解°C

MS (APCI) m/z: 514 (M⁺+1)⁺

NMR (DMSO-D₆, δ): 1.10-4.31 (20H, m), 3.72 (3H, s), 4.89 (1H, d, J=17Hz), 5.02 (1H, d, J=17Hz), 6.71 (1H, dd, J=2.6Hz, 8.3Hz), 6.84 (1H, d, J=2.6Hz), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.45 (1H, d, J=1.9Hz), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.95 (2H, m)

【0322】実施例360

5-クロロ-3-[2-(1-オキサ-6-アズスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-2-オキソエチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン (0.4g) と3-メトキシフェニルアミノ (0.18g) のn-プロパノール (2mL) 中の混合物を3時間還流した。溶媒を真空除去し、得られた残留物を、クロロホルムとメタノールの混合物 (50:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲル (50mL) カラムクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含む画分を合わせ、溶媒を真空除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルの4N塩化水素溶液 (1mL) を加えた。生じた固体物を沪取し、5-クロロ-3-[2-[4-ヒドロキシ-4-(3-メトキシフェニルエチルアミノ)メチル]ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン塩酸塩 (0.4g) を得た。

mp: 166-14°C

MS (APCI) m/z: 490 (M⁺+1)⁺

NMR (DMSO-D₆, δ): 1.40-4.20 (16H, m), 3.75 (3H, s), 4.91 (1H, d, J=17Hz), 5.01 (1H, d, J=17Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 8.83 (2H, s)

【0323】下記の化合物を実施例360と同様にして得た。

【0324】実施例361

5-クロロ-3-{2-[4-ヒドロキシ-4-(1-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチルアミノメチル]ビペリジン-1-イル}-2-オキソエチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン塩酸塩

mp: 149-154°C

MS (APCI) m/z: 546 (M⁺+1)⁺

NMR (DMSO-D₆, δ): 1.40-4.20 (18H, m), 3.75 (3H, s), 4.90 (1H, d, J=17Hz), 5.01 (1H, d, J=17Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.5Hz, 9.5Hz), 6.99 (1H, d, J=9.5Hz), 7.15 (1H, d, J=2.5Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.80 (1H, s), 8.96 (1H, s)

(85) 01-139574 (P2001-%.+74

【0325】実施例362 5-クロロ-3-[2-[4-(7-クロロ-1-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチルアミノメチル]-4-ヒドロキシビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン塩酸塩

mp: 151-157°C

MS (APCI) m/z: 550 [M+H]⁺NMR (DMSO-D₆, δ): 1.40-4.20 (18H, m), 4.90 (1H, d, J=17Hz), 5.02 (1H, d, J=17Hz), 7.15 (1H, d, J=8.2Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=1.9Hz), 7.62-7.72 (2H, m), 7.83 (1H, s), 9.04 (1H, s)

【0326】実施例363

5-クロロ-3-[2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)アミノメチル]-4-ヒドロキシビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン塩酸塩

MS (APCI) m/z: 516 [M+H]⁺NMR (DMSO-D₆, δ): 1.40-4.25 (12H, m), 4.80-5.05 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.44 (1H, d, J=1.9Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.3Hz), 7.67-7.75 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=1.9Hz), 9.29 (2H, s)

【0327】実施例364

5-クロロ-3-[2-[4-ヒドロキシ-4-[(1-ヒドロキシ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチルアミノメチル]ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン塩酸塩

mp: 138-145°C

MS (APCI) m/z: 530 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 1.40-4.10 (18H, m), 4.85-5.05 (2H, m), 4.90 (1H, d, J=17Hz), 5.02 (1H, d, J=17Hz), 6.97-7.08 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.40 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.77 (1H, s), 8.97 (1H, s)

【0328】実施例365

5-クロロ-3-[2-(4-ヒドロキシ-4-[(3-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプタン-6-イル)アミノメチル]ビペリジン-1-イル]-2-オキソエチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン塩酸塩

mp: 145-149°C

MS (APCI) m/z: 530 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 1.10-4.10 (20H, m), 3.72 (3H, s), 4.86-5.07 (2H, m), 6.71 (1H, dd, J=2.6Hz, 8.2Hz), 6.82 (1H, d, J=2.6Hz), 7.05 (1H, d, J=8.2Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.46 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 8.72 (2H, s)

【0329】製造例35

(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール

-3(2H)-イル)アセトニトリル(10g)とトリエチルアミン(7.56mL)のピリジン(50mL)中の混合物に硫化水素を65°Cで2時間かけて加えた。混合物を水に注いだ。生じた固体物を採取し、エタノールで洗浄して、2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)エタンチオアミド(10.3mg)を得た。

MS (APCI) m/z: 259 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 4.83 (2H, s), 7.25 (1H, dd, J=1.9Hz), 7.29 (1H, d, J=1.9Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 9.48 (1H, s), 9.58 (1H, s)

【0330】実施例366

2-(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)エタンチオアミド(0.25g)と2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン(0.24g)の1,4-ジオキサン(10mL)中の混合物を3時間還流した。生じた白色固体物を沪取して、5-クロロ-3-[(4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン(0.23g)を得た。

mp: 232-239°C

MS (APCI) m/z: 393 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 5.60 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J=1.9Hz), 7.48 (1H, d, J=8.5Hz), 7.50 (1H, d, J=8.5Hz), 7.70 (1H, d, J=1.9Hz), 7.77 (1H, d, J=8.4Hz), 7.91 (2H, d, J=8.5Hz), 8.17 (1H, s)

【0331】下記の化合物を実施例366と同様にして得た。

【0332】実施例367

5-クロロ-3-[(4-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン

mp: 232-239°C

MS (APCI) m/z: 373 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 2.32 (3H, s), 5.59 (2H, s), 7.21-7.33 (3H, m), 7.70-7.80 (4H, m), 8.20 (1H, s)

【0333】実施例368

5-クロロ-3-[(4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン

mp: 214-216°C

MS (APCI) m/z: 289 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 3.78 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.71 (1H, d, J=1.9Hz), 7.76 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (2H, d, J=8.4Hz), 7.92 (1H, s)

【0334】実施例369

5-クロロ-3-[(4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]-1,3-ベ

(86) 01-139574 (P2001-674

シゾチアゾール-2(3H)-オン

mp: 203-206°C

MS (APCI) m/z: 389 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 3.79 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.89-6.94 (1H, m), 7.28-7.50 (4H, m), 7.72-7.79 (2H, m), 8.13 (1H, s)

【0335】実施例370

2-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)メチル] -1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル

mp: 193-197°C

MS (APCI) m/z: 355 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 1.28 (3H, t, J=7.10Hz), 4.28 (2H, q, J=7.10Hz), 5.58 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.65 (1H, d, J=1.9Hz), 7.77 (1H, d, J=8.4Hz), 8.49 (1H, s)

【0336】実施例371

2-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)メチル] -1,3-チアゾール-4-カルボン酸をFR30298の製造と同様にして得た。

MS (APCI) m/z: 327 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 5.57 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.63 (1H, d, J=1.9Hz), 7.76 (1H, d, J=8.4Hz), 8.42 (1H, s)

【0337】実施例372

2-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)メチル] -N-(3-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-イル) -1,3-チアゾール-4-カルボキサミドをFR235150の製造と同様にして得た。

mp: 80-83°C

MS (APCI) m/z: 500 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 1.20-3.11 (8H, m), 3.68 (3H, s), 3.70-4.00 (1H, m), 5.53 (2H, s), 6.60-6.80 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.64 (1H, d, J=1.9Hz), 7.78 (1H, d, J=8.4Hz), 7.91-7.95 (1H, m), 8.21 (1H, s)

【0338】下記の化合物を実施例372と同様にして得た。

【0339】実施例373

2-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)メチル] -N-(2-フェニルエチル) -1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

mp: 105-110°C

MS (APCI) m/z: 430 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 2.78-2.86 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 5.55 (2H, s), 7.10-7.40 (6H, m), 7.63 (1H, d,

J=1.9Hz), 7.78 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19 (1H, s), 8.20-8.35 (1H, m)

【0340】実施例374

2-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)メチル] -N-[(1-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル] -1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

mp: 88-91°C

MS (APCI) m/z: 498 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 1.60-2.00 (4H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.60-3.80 (2H, s), 5.36 (1H, s), 5.59 (2H, s), 6.74 (1H, dd, J=2.6Hz, 8.4Hz), 6.97 (1H, d, 8.4Hz), 7.07 (1H, d, J=2.6Hz), 7.32 (1H, d, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.66 (1H, d, J=1.9Hz), 7.77 (1H, d, J=8.4Hz), 7.78-7.90 (1H, m), 8.24 (1H, s)

【0341】実施例375

2-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)メチル] -N-(3-フェニルプロピル) -1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

mp: 94-98°C

MS (APCI) m/z: 444 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 1.70-1.90 (2H, m), 2.55-2.63 (1H, m), 3.25-3.92 (2H, m), 5.55 (2H, s), 7.10-7.33 (6H, m), 7.65 (1H, d, J=1.9Hz), 7.77 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19 (1H, s), 8.30-8.40 (1H, m)

【0342】実施例376

2-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)メチル] -N-[2-(1H-インドール-2-イル)エチル] -1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

mp: 79-84°C

MS (APCI) m/z: 469 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 2.89-2.97 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 5.55 (2H, s), 6.90-8.42 (10H, m), 10.80 (1H, s)

【0343】実施例377

{2-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)メチル] -1,3-チアゾール-4-イル} 酢酸メチルをFR237597の製造と同様にして得た。

MS (APCI) m/z: 355 [M+H]⁺

NMR (DMSO, δ): 3.59 (3H, s), 3.80 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.47 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=1.9Hz), 7.74 (1H, d, J=8.4Hz)

【0344】実施例378 {2-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)メチル] -1,3-チアゾール-4-イル} 酢酸をFR30298の製造と同様にして得た。

(87) 01-139574 (P2001-歛74

MS (APCI) m/z: 341 [M+H]⁺NMR (DMSO, δ): 3.96 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.44 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=1.9Hz), 7.75 (1H, d, J=8.4Hz), 12.43 (1H, s)

【0345】実施例379

2-[2-[(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンゾチアゾール-3(2H)-イル)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル]-N-(3-メトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-イル)アセトアミドをFR 235150の製造と同様にして得た。

mp: 119-125°C

MS (APCI) m/z: 514 [M+H]⁺NMR (DMSO, δ): 1.20-2.89 (7H, m), 3.52 (2H, s), 3.53-3.70 (2H, m), 3.68 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.61-6.65 (2H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz), 7.35 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=1.9Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 7.86-7.90 (1H, m)

【0346】実施例380

5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(4-カルボキシペリジン-1-イル)-2-オキソ]エチル]ベンゾチアゾリン (355mg)、1-(4-クロロフェニル)-1-アミノメチルシクロブタン (195mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT, 1.35.2mg)、1-[3-ジメチルアミノプロピル]-

3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (WSC-HCl, 297.1mg) とトリエチルアミン (110mg) のDMF (5mL) 中の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で二回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空除去し、非晶質塊を得て、これを、クロロホルムとメタノールの混合物 (50:1) を溶離溶媒として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含む画分を合わせ、溶媒を真空留去し、非晶質塊を得て、これをジイソプロピルエーテルで処理して、5-クロロ-2-オキソ-3-[2-(1-(4-クロロフェニル)シクロブタン-1-イル)メチルアミノカルボキシ]ペリジン-1-イル)-2-オキソ]エチル]ベンゾチアゾリン (356.6mg) を淡黄色粉末として得た。

MS (APCI) m/z: 532 (M⁺), 533 (M⁺+1), 534 (M⁺+2), 535 (M⁺+3)NMR (DMSO-D₆): 1.2-2.75 (12H, m), 3.10 (1H, m), 3.39 (2H, d, J=6Hz), 3.90 (1H, d, J=12.8Hz), 4.20 (1H, d, J=12.8Hz), 4.92 (2H, ABq, J=17Hz, 26.5Hz), 7.12 (2H, d, J=8.4Hz), 7.25 (1H, dd, J=2Hz, 8.4Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46 (1H, d, J=2Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 7.74 (1H, t, J=6Hz)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	マークド' (参考)
A 6 1 K	31/4725	A 6 1 K	31/4725
	31/475		31/475
	31/496		31/496
	31/502		31/502
	31/506		31/506
	31/513		31/513
	31/5377		31/5377
	31/541		31/541
	31/551		31/551
A 6 1 P	1/14	A 6 1 P	1/14
	3/04		3/04
	3/10		3/10
	9/00		9/00
	9/04		9/04
	25/08		25/08
	25/24		25/24
	29/00		29/00
	43/00		43/00
	1 1 1		1 1 1
C 0 7 D	277/68	C 0 7 D	277/68
	417/14		417/14

(88) 01-139574 (P2001-歓-い香)

471/04 103
C07F 7/18

471/04 103A
C07F 7/18 V

(72) 発明者 田淵 精一郎
大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢
薬品工業株式会社内

(72) 発明者 坂田 善彦
大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢
薬品工業株式会社内
(72) 発明者 大橋 裕子
大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢
薬品工業株式会社内